

SÉRIE A, N° 2016

N° D'ORDRE :

2883

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-PIERRE FOURNEAU

Pharmacien
Licencié ès sciences

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES N-ARYL-
ALCOYLÈNEDIAMINES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 21 Décembre 1942 devant la Commission d'examen

M^{me} P. RAMART-LUCAS. *Président.*

MM. AUBEL..... }
A. MONNIER..... } *Examineurs.*

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1942

THÈSES

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Nom du Candidat : **FOURNEAU.**

Prénoms : **Jean-Pierre.**

Date de la soutenance : 21 décembre 1942

Numéro d'ordre : 2883.

FOURNEAU (Jean-Pierre). — Etude chimique et physiologique des N-aryl-alcoylènediamines. — *Paris*, Masson, 1943, in-8°, 96 p. + 5 fig.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2883.

FOURNEAU (Jean-Pierre). — Etude chimique et physiologique des N-aryl-alcoylènediamines. — *Paris*, Masson, 1943, in-8°, 96 p. + 5 fig.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2883.

FOURNEAU (Jean-Pierre). — Etude chimique et physiologique des N-aryl-alcoylènediamines. — *Paris*, Masson, 1943, in-8°, 96 p. + 5 fig.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2883.

FOURNEAU (Jean-Pierre). — Etude chimique et physiologique des N-aryl-alcoylènediamines. — *Paris*, Masson, 1943, in-8°, 96 p. + 5 fig.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2883.

SÉRIE A, N° 2016

N° D'ORDRE :
2883

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-PIERRE FOURNEAU

Pharmacien
Licencié ès sciences

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES N-ARYL-
ALCOYLÈNEDIAMINES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 21 Décembre 1942 devant la Commission d'examen

M ^{me} P. RAMART-LUCAS.	<i>Président.</i>
MM. AUBEL.....	} <i>Examineurs.</i>
A. MONNIER.....	

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires { M. MOLLIARD.
C. MAURAIN.

Doyen P. MONTEL, Professeur, Théorie des Fonctions.

Professeurs honoraires.	Léon BRILLOUIN.	G. BERTRAND.	GAULLERY.
	AUGER.	Ch. FABRY.	E. CARTAN.
	DANGEARD.	Léon BERTRAND.	E. BOREL.
	LESPIEAU.	WINTREBERT.	A. COTTON.
	VESSIOT.	DUBOSQ.	J. DRACH.
	PORTIER.	BOHN.	M. GUICHARD.
	LAPICQUE.	RABAUD.	LABROUSTE.



PROFESSEURS

Charles PÉREZ.....	T Zoologie.	G. RIBAUD.....	T Hautes températures.
L. BLARINGHEM ..	T Botanique.	CHAZY.....	T Mécanique analytique.
G. JULIA.....	T Analyse supérieure.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
C. MAUGUIN.....	T Minéralogie.	CROZE	T Physique théorique. Phy-
A. DENJOY.....	T Géométrie supérieure.		sique céleste.
L. LUTAUD.....	T Géographie physique et	DUPONT.....	T Théories chimiques.
	géologie dynamique.	VALIRON	T Calcul différentiel et in-
G. BRUHAT.....	T Physique		tégral.
E. DARMOIS.....	T Enseignement de Physique.	BARRABÉ.....	Géologie structurale et
A. DEBIERNE.....	T Physique Générale et Ra-		géologie appliquée.
	dioactivité.	MILLOT.....	Biologie animale (P.C.B.).
L. DUNOYER.....	T Chimie-Physique.	F. PERRIN.....	Théories physiques.
M. JAVILLIER.....	T Chimie biologique.	VAVON.....	T Analyse et mesures chi-
Henri VILLAT.....	T Mécanique des fluides et		miques.
	applications.	G. DARMOIS.....	T Mathématiques générales.
Ch. JACOB.....	T Géologie.	CHATTON.....	T Biologie maritime.
P. PASCAL.....	T Chimie générale.	AUBEL.....	Chimie biologique.
M. FRÉCHET.....	T Calcul des probabilités et	Jacques BOURCART.	Géographie physique et
	Physique Mathématique.		Géologie dynamique.
E. ESCLANGON....	T Astronomie.	M ^{me} JOLIO-CURIE.	Physique générale et Ra-
H. BEGHIN.....	T Mécanique physique et		dioactivité.
	expérimentale.	PLANTEFOL.....	T Botanique.
F. OCH	T Mécanique expérimentale	CABANNES.....	T Recherches physiques.
	des fluides.	GRASSE.....	T Zoologie. Évolution des
PAUTHENIER.....	T Electro-technique génér.		êtres organisés.
De BROGLIE.....	T Théories physiques.	PRÉVOST.....	Chimie organique.
CHRETIEN.....	Optique appliquée.	BOULIGAND.....	Mathématiques.
PRENANT.....	T Anatomie et Histologie	CHAUDRON.....	Chimie (P. C. B.).
	comparées.	WYART.....	Minéralogie.
VILLEY.....	Mécanique physique et ex-	TEISSIER.....	Zoologie.
	périmentale.	MANGENOT.....	Biologie végétale (P.C.B.).
COMBES.....	T Physiologie végétale.	P. AUGER.....	Physique.
GARNIER.....	T Application de l'analyse à	MONNIER.....	Physiologie générale.
	la géométrie.	PIVETEAU.....	Géologie.
PÉRÈS.....	T Mécanique rationnelle.	ROCARD.....	Physique.
HACKSPILL.....	T Chimie minérale.	H. CARTAN.....	Calcul Différentiel.
TOUSSAINT.....	Technique aéronautique.	SCHAEFFER.....	Physiologie générale
M. CURIE.....	Physique (P. C. B.).	LAFFITTE.....	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire..... A. PACAUD.

Secrétaire honoraire..... D. TOMBECK.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

MADAME PAUL SEGOND

A MON PÈRE

ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR JACQUES TREFOUËL

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut Pasteur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHOUX

Membre de l'Académie de Médecine

A MADAME P. RAMART-LUCAS

Professeur à la Faculté des Sciences

Ce travail de doctorat a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, à l'instigation et sous la direction de mon père, Ernest FOURNEAU, qui a été pour moi, comme pour ses autres élèves, le plus attentif et le plus bienveillant des maîtres. Qu'il me permette de lui exprimer ici ma profonde et affectueuse gratitude.

Je remercie vivement Monsieur et Madame Jacques TREFOUËL dont les conseils éclairés et affectueux ne m'ont jamais fait défaut.

Je remercie également Monsieur et Madame Daniel BOVET qui ont bien voulu se charger de la partie physiologique de ce travail, en collaboration avec Monsieur Georges MONTÉZIN.

Enfin ma reconnaissance va à tous les membres du laboratoire : Madame Y. de LESTRANGE, Mesdemoiselles BENOIT, HAMON et ROUGEAUX, Messieurs FUNKE et MATTI, dont l'amitié et l'aide constantes ont été pour moi un précieux encouragement. Elle va aussi à la dévouée secrétaire du laboratoire, Made-moiselle FOURNIER, qui m'a aidé avec une patience inlassable à mettre sur pied le manuscrit de cette thèse.

J'ai bénéficié pendant mon travail d'une bourse de la Fondation Roux, dont Monsieur le Professeur MARCHOUX est le Président; qu'il reçoive ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

INTRODUCTION

De tous temps les hommes ont cherché à se prémunir contre les maladies en utilisant les plantes qu'ils trouvaient autour d'eux dans la nature et auxquelles ils reconnaissaient par l'expérience des propriétés médicinales. Pendant des millénaires la médecine s'est bornée à combiner ces plantes entre elles et avec les médicaments minéraux, en des formules plus ou moins compliquées, mais toujours purement empiriques. Ce n'est qu'au siècle dernier que les progrès de la science, et plus particulièrement de la Chimie, ont permis aux savants d'isoler à partir des végétaux des principes immédiats à l'état chimiquement pur. C'est ainsi qu'en 1803 Derosne [1] et ensuite Séguin [2] isolèrent de l'opium une substance basique cristallisée, que Sertuerner [3] décrivit plus tard, en 1817, sous le nom de morphine. Ce fut le premier alcaloïde connu. D'autres alcaloïdes furent isolés par la suite en très grand nombre, ces nouveaux médicaments ayant, en tant que produits chimiquement définis, l'immense avantage de posséder une activité thérapeutique toujours semblable à elle-même et d'agir à des doses très faibles.

Mais les chimistes n'en restèrent pas là. Ils réussirent d'abord à analyser la constitution chimique de la plupart de ces alcaloïdes. Puis, grâce à la connaissance de plus en plus intime de la structure spatiale des molécules, et aux méthodes de plus en plus générales fournies par la chimie organique alors en plein essor, ils tentèrent d'en réaliser la synthèse, et ils y parvinrent pour un certain nombre d'entre eux. Enfin, ne se contentant plus de copier ainsi la nature, en même temps que de leur côté la chimie des matières colorantes et la chimie des parfums créaient une gamme infinie de couleurs et d'odeurs inconnues jusqu'alors, la chimie des médicaments créait d'innombrables substances nouvelles, les chimistes étant dès lors aidés dans leurs recherches par les physiologistes, les bactériologistes et les médecins qui réalisaient l'essai des nouveaux médicaments, sur l'animal d'abord, sur l'homme ensuite.

Ces produits conservèrent au début le squelette et les principales fonctions du produit naturel, groupées seulement d'une façon plus simple. C'est ainsi que l'étude de la structure de la cocaïne conduisit à la synthèse des eucaines, qui conservent dans leur molécule le noyau pipéridinique de la cocaïne, que l'on croyait essentiel à l'action anesthésique. Puis l'on simplifia encore; on s'aperçut que le noyau pipéridinique était inutile et augmentait la toxicité, et que la plupart des esters benzoïques d'amino-alcools avaient des propriétés anesthésiques. Ces recherches aboutirent d'abord à la découverte de la

stovaïne, puis à celle de la novocaïne, etc., dont la formule chimique ne rappelle que de loin celle de la cocaïne. Je pourrais citer bien d'autres exemples, mais je n'en retiendrai qu'un seul qui est particulièrement frappant : celui du phényl-N-méthylpipéridinecarboxylate d'éthyle (Dolantine) découvert tout récemment. C'est à l'heure actuelle le seul médicament synthétique doué de propriétés analgésiques vraies, et il ne possède plus, ni le noyau phénanthrénique, ni les fonctions alcool et phénol de la morphine ; sa constitution ne rappelle celle de la morphine que par la présence du noyau phényl-N-méthylpipéridine [4].

..

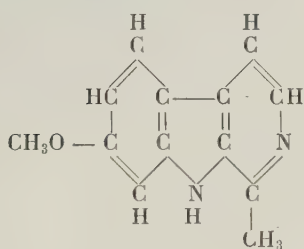
L'une des séries où l'on connaît le mieux les relations entre l'activité physiologique et la constitution chimique est celle des dérivés de la phényl-éthylamine. La chaîne $C_6H_5 - CH_2 - CH_2 - NH_2$ forme en effet le squelette de la molécule d'un grand nombre de substances naturelles : dans la tyramine, l'hordénine, l'adrénaline, l'éphédrine, l'hydrastinine, la mezcaline, la chaîne aminée est ouverte ; dans les alcaloïdes dérivés de l'hydro-isoquinoléine, tels que l'hydrastine, la berbérine, l'anhalamine, l'émétine, on retrouve la même chaîne fermée sur elle-même. Or toutes les substances, naturelles ou synthétiques, dérivées de la phényléthylamine, sont des excitants du sympathique à un degré plus ou moins élevé à condition que la fonction aminée soit primaire ou secondaire, l'activité sympathomimétique étant la plus forte chez deux diphénoles, l'adrénaline et la nor-adrénaline. Plus on s'éloigne de la formule de l'adrénaline (et surtout chez les amines tertiaires), plus l'activité sympathomimétique s'affaiblit, et il s'y superpose des propriétés nicotiques, ainsi que l'a montré Raymond-Hamet [5] : l'hordénine est le type de ces amines à la fois sympathomimétiques et nicotiques. Enfin l'action excitante peut disparaître complètement pour faire place à une action purement nicotinique, ou bien même sympatholytique, comme c'est le cas par exemple pour la phényléthyldiméthylamine, au moins à forte dose (Raymond-Hamet).

Nous retrouvons les mêmes propriétés physiologiques dans une autre série chimique très voisine, celle de la phénoxyéthylamine, où le radical $-CH_2 - CH_2 - N<$ est remplacé par le radical $-O - CH_2 - CH_2 - N<$; mais ici l'action sympatholytique domine nettement. C'est dans cette série, en effet, que l'on trouve des corps tels que la méthoxy-2 allyl-6 phénoxyéthyl-diéthylamine (Gravitol) et le diéthylaminométhylbenzodioxan (Prosympal), ce dernier étant parmi les sympatholytiques les plus puissants que l'on connaisse. Je ne m'étendrai pas sur ce sujet, qui a été récemment mis au point d'une façon très claire et très complète par R. Hazard dans un exposé fait à l'Institut de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Paris et intitulé : « Les sympatholytiques de synthèse » [6].

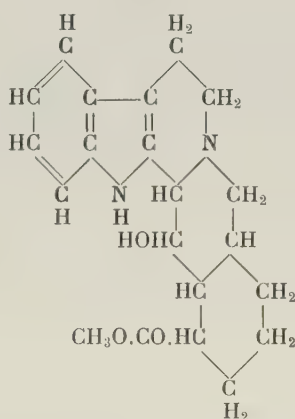
Il vient naturellement à l'esprit de relier la chaîne $-CH_2 - CH_2 - NH_2$

au noyau aromatique, non plus par un atome d'oxygène, mais par un atome d'azote. On arrive ainsi à la N-phényléthylènediamine, ou phénylamino-1 amino-2 éthane $C_6H_5NH - CH_2 - CH_2 - NH_2$. Cette chaîne se retrouve d'ailleurs dans la molécule de divers alcaloïdes naturels. En particulier l'harmine (identique à la banistérine du *Banisteria caapi*) et les alcaloïdes voisins extraits du *Peganum Harmala*, l'yohimbine du *Corynanthe Yohimbe*, la corynanthine et la corynanthéine extraites du *Pseudocinchona africana*, ainsi que deux alcaloïdes de moindre importance retirés de l'*Evodia rutæcarpa*, l'évodiamine et la rutæcarpine, renferment tous dans leur molécule deux atomes d'azote séparés par deux atomes de carbone, l'un de ces atomes d'azote étant relié directement à un noyau benzénique, comme dans la N-phényléthylènediamine.

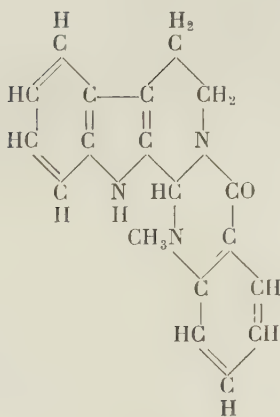
C'est ce que montrent clairement les formules développées :



Harmine



Yohimbine et Corynanthine

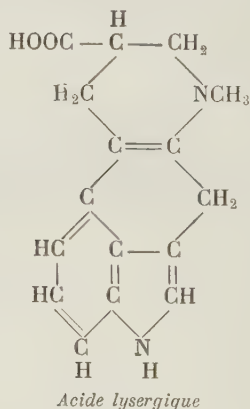
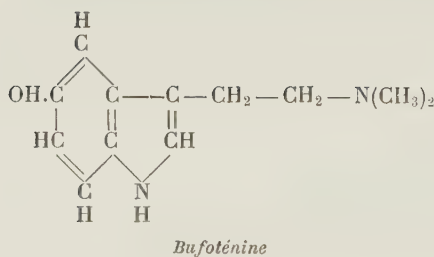
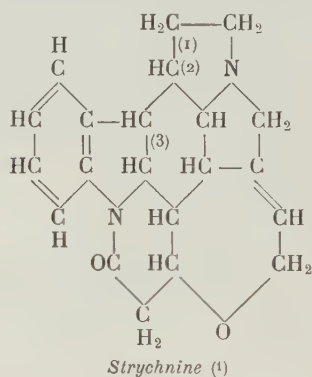
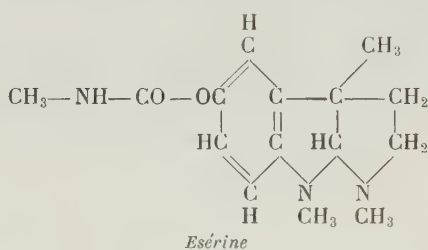


Evodiamine

L'harmine est employée surtout dans le traitement de la maladie de Parkinson et des troubles moteurs consécutifs à l'encéphalite. Elle agit principalement sur les centres nerveux moteurs, mais elle possède aussi une action sur

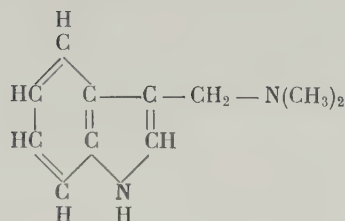
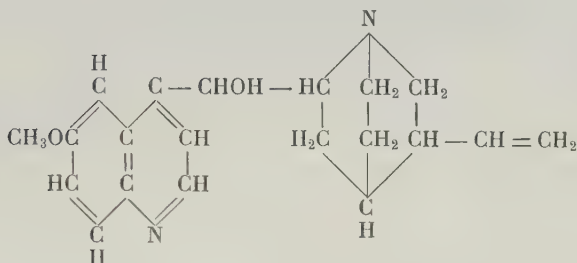
le système nerveux végétatif, qu'elle tend à ramener à l'équilibre lorsque cet équilibre est détruit, comme c'est le cas chez les parkinsoniens [7]. Quant à l'yohimbine, c'est avant tout un paralysant du système sympathique au même titre que les sympatholytiques que j'ai cités plus haut, avec cependant une action prédominante sur les organes sexuels.

De nombreux alcaloïdes (c'est le cas d'ailleurs de ceux que je viens de citer) dérivent de l'amino-2' éthyl-3 indol et, par suite, à la fois de la phényléthylamine et d'un homologue de la N-phényléthylènediamine, la N-phényltétraméthylènediamine. Je citerai l'ésérine (dont la structure renferme également une chaîne N-phénylméthylènediamine), la strychnine et la brucine, la bufoténine et les substances voisines du venin de crapaud ; enfin l'acide lysergique qui forme la partie principale des alcaloïdes de l'ergot de seigle :



Enfin d'autres chaînes diaminées homologues forment également le squelette de la donaxine de l'*Arundo donax* (N-phényltriméthylènediamine) et des alcaloïdes des écorces de quinquina, quinine, etc. (N-phénylpentaméthylènediamine).

(1) Formule de Leuchs [8]. Robinson [9] attribue à la strychnine une formule très voisine qui n'en diffère que par l'atome de C(1) qui est relié à l'atome de C(3) au lieu de l'être à l'atome de C(2).

*Donaxine**Quinine*

∴

La N-phényléthylènediamine et ses dérivés se relient ainsi étroitement, au point de vue chimique, d'un côté à certains alcaloïdes, et de l'autre aux amines sympathomimétiques et sympatholytiques de synthèse et forment un groupe intermédiaire entre ces différents composés.

Il m'a semblé intéressant d'étudier d'une façon systématique un certain nombre de diamines appartenant à ce groupe et de chercher à établir une relation entre leur constitution chimique et leur action physiologique. A cette fin j'ai modifié le noyau aromatique de la N-phényléthylènediamine en y introduisant divers substituants ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$) dans des positions variées. On sait en effet que dans la série de l'adrénaline les propriétés changent lorsqu'on passe, par exemple, des dérivés non phénoliques, tels que l'éphédrine, aux dérivés monophénoliques (sympathol) et diphénoliques (adrénaline), et qu'elles changent également suivant la position de ces radicaux. J'ai aussi modifié la chaîne hydrocarbonée en y introduisant un $-\text{CH}_3$ en position 1 ou 2 (dérivés des deux phénylpropylènediamines :



) ou en l'allongeant (dérivés de la N-phényltriméthylènediamine $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$). Enfin j'ai introduit un ou deux radicaux alcoyles sur l'un ou l'autre des atomes d'azote, ou sur les deux à la fois. Ces diverses modifications, de même que dans la série de la phényléthylamine ou dans celle de la phénoxyéthylamine, occasionnent, comme il fallait s'y attendre, des changements considérables dans l'action physiologique, le simple déplacement d'un hydroxyle phénolique, par exemple, pouvant même transformer un sympathomimétique en un sympatholytique.

On sait que l'adrénaline naturelle, qui est la base lévogyre, possède une activité physiologique 12 à 15 fois plus grande que son isomère dextrogyre. De même l'éphédrine lévogyre est plus active que ses isomères, l'éphédrine dextrogyre et la pseudo-éphédrine. Parmi les corps que j'ai préparés, il en existe deux qui possèdent un atome de carbone asymétrique et qui peuvent par suite être dédoublés en leurs isomères optiques : ce sont les deux phénylpropylènediamines. J'ai réalisé ce dédoublement, pensant trouver des différences notables entre l'activité physiologique des bases droite, gauche et racémique. L'expérience a montré qu'il n'en était rien : pour chacune de ces deux bases, les différents stéréo-isomères possèdent une activité sympathomimétique identique.

La synthèse de ces diamines n'offre, en général, aucune difficulté et s'effectue normalement par des réactions connues et simples. Seule la préparation des phénylpropylènediamines et de leurs dérivés s'est montrée difficile. La plupart des réactions classiques ne donnant que de très mauvais rendements lorsqu'on les applique à ces corps, j'ai dû employer successivement plusieurs méthodes de synthèse dont aucune ne m'a donné de très bons résultats, mais cela m'a permis de faire quelques observations intéressantes et d'étudier quelques réactions nouvelles.

..

Les N-arylalcoylènediamines ont été surtout étudiées jusqu'à présent en raison des propriétés antipaludiques que possèdent un certain nombre d'entre elles, appartenant à des séries hétérocycliques. Schulemann et ses collaborateurs [10], et à leur suite E. Fourneau [11], Magidson [12], Robinson [13], et leurs collaborateurs, ont réalisé la synthèse d'un grand nombre de diamines dérivées de la quinoléine et de l'acridine, et ont étudié l'action de ces composés sur les protozoaires du paludisme. Leurs recherches aboutirent à la création de la diéthylamino-isopentylamino-8 méthoxy-6 quinoléine (plasmoquine ou *præquine*), de la diéthylaminopropylamino-8 méthoxy-6 quinoléine (*rhodoquine*) et de la diéthylamino-isopentylamino-9 chloro-6 méthoxy-2 acridine (*atébrine* ou *quinacrine*) qui, toutes trois, sont employées avec succès dans le traitement de la malaria humaine.

En dehors de ces travaux de chimiothérapie proprement dite, les N-arylalcoylènediamines ont été peu étudiées au point de vue pharmacodynamique. Je signalerai seulement l'action excitante spécifique sur le centre respiratoire que montre la N-*m*-hydroxyphényl N'-N'-diéthyléthylènediamine (qui entre dans la composition du produit connu sous le nom d'icoral [14]), les propriétés tonocardiaques, analogues à celles de la spartéine, dont sont douées la N-pipéridino-2 éthylaniline et la N-pipéridino-2 éthyl N-méthylaniline (Pratesi [15]) et la propriété que possèdent, au même titre que quelques phénoxyéthylamines, certaines diamines telles que la N-phényl N-éthyl N'-N'-diéthyléthylènediamine et surtout la N-phényl N-benzyl N'-N'-diméthyléthylènediamine [16] de protéger l'organisme contre les effets de doses toxiques d'histamine, ainsi que l'ont montré A.-M. Staub et D. Bovet [17], puis Halpern [17 *bis*].

Dans une série chimique très voisine, celle des imidazolines, Hartmann et Isler [18] ont mis en évidence tout récemment les propriétés vasodilatatrices et hypotensives de la benzyl-2 imidazoline (priscot) et par contre l'action puissamment hypertensive de son dérivé triméthoxylé (phédrazine), cependant que Pohle et Sarre [19] signalent l'activité tonocardiaque de la phénylamino-méthyl-2 imidazoline (otrivine).

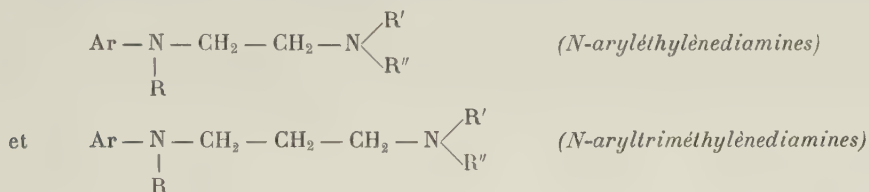
L'étude systématique de l'action sur le système sympathique de la N-phényléthylènediamine et de ses dérivés a été amorcée par G. Benoit et D. Bovet, en 1938 [20], puis par D. Bovet, Y. de Lestrangé et moi-même en 1939 [20 bis], mais aucun travail d'ensemble n'avait encore été fait jusqu'à présent.

*
**

Mon travail sera divisé en deux parties.

La *première* sera consacrée à la synthèse et aux principales propriétés physiques et chimiques des diamines étudiées. Les corps que j'ai préparés appartiennent à trois séries qui feront chacune l'objet d'un chapitre distinct :

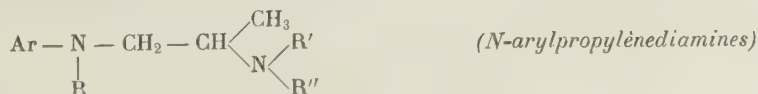
I. Le phénylamino-1 amino-2 éthane, le phénylamino-1 amino-3 propane et les diamines qui en dérivent, de formules générales :



II. Le phénylamino-2 amino-1 propane et les diamines qui en dérivent, de formule générale :



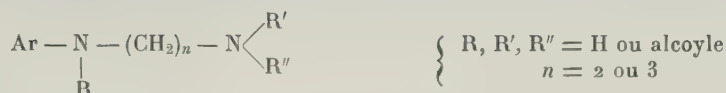
III. Le phénylamino-1 amino-2 propane et les diamines qui en dérivent, de formule générale :



Dans la *deuxième* partie de ma thèse, qui constituera le *chapitre IV*, j'exposerai les propriétés pharmacodynamiques de ces substances. Nous verrons qu'un grand nombre d'entre elles possèdent une activité sympathomimétique. D'autres sont sympatholytiques. Enfin un troisième groupe s'oppose aux effets toxiques de l'histamine. J'étudierai successivement ces trois actions physiologiques principales.

CHAPITRE PREMIER

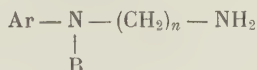
PRÉPARATION DES N-ARYLÉTHYLÈNEDIAMINES ET DES N-ARYLTRIMÉTHYLÈNEDIAMINES



Les méthodes employées pour la synthèse des diamines décrites dans ce chapitre diffèrent suivant qu'il s'agit des amines primaires $\text{Ar} - \underset{\text{R}}{\text{N}} - (\text{CH}_2)_n - \text{NH}_2$, secondaires $\text{Ar} - \underset{\text{R}}{\text{N}} - (\text{CH}_2)_n - \text{NHCH}_3$ ou tertiaires $\text{Ar} - \underset{\text{R}}{\text{N}} - (\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Je décrirai donc séparément ces trois classes de composés.

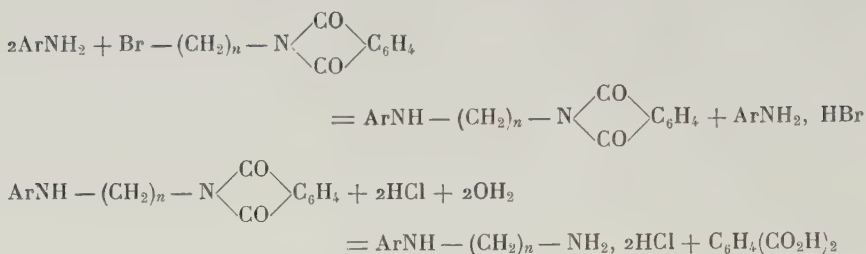
I

DIAMINES PRIMAIRES-SECONDAIRES ET PRIMAIRES-TERTIAIRES

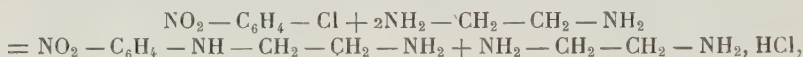


Généralités.

Pour obtenir les substances de ce type, j'ai utilisé dans la plupart des cas la méthode de Gabriel [21] qui donne ici de très bons résultats : cette méthode consiste à chauffer les amines aromatiques avec le bromo-2 éthylphthalimide ou avec le bromo-3 propylphthalimide. Il se fait une N(ω-phthalimido-alcoyl)-arylamine que l'on hydrolyse ensuite par l'acide chlorhydrique concentré.



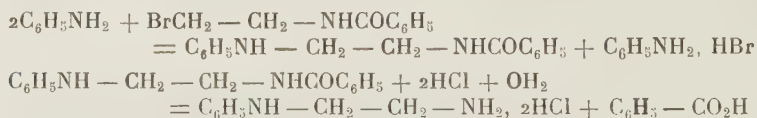
Je n'ai utilisé une méthode différente que pour la synthèse des *o*- et *p*-aminophényléthylènediamines, qui s'obtiennent plus aisément ainsi : j'ai d'abord préparé les *o*- et *p*-nitrophényléthylènediamines en faisant réagir les *o*- et *p*-chloronitrobenzènes avec un grand excès d'éthylènediamine :



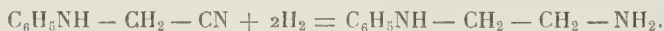
puis j'ai réduit les dérivés nitrés obtenus, par le chlorure stanneux. Une réaction analogue avait déjà été employée par E. Fourneau et A. Funke [22] pour obtenir l'acide amino-3 aminoéthylamino-4 phénylarsinique à partir de l'acide nitro-3 chloro-4 phénylarsinique et par E. Fourneau, J. Tréfoüel, Mme J. Tréfoüel et G. Benoit [23] pour obtenir les nitro- et amino-(amino-éthylamino)-quinoléines à partir des nitrochloroquinoléines.

On a proposé de nombreuses autres méthodes pour réaliser la synthèse de la N-phényléthylènediamine ou celle de ses dérivés. Je signalerai en particulier les deux suivantes, que j'ai appliquées dans la suite de mon travail à la préparation des phénylpropylènediamines.

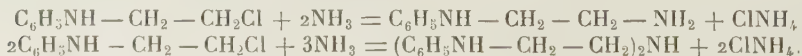
1° Le bromo-2 éthylbenzamide, chauffé avec l'aniline au bain-marie, fournit la N-phényl N'-benzoyléthylènediamine qu'il suffit d'hydrolyser par l'acide chlorhydrique pour isoler la N-phényléthylènediamine (Gabriel et Stelzner [24]).



2° La réduction de l'anilino-acétonitrile par l'hydrogène sous pression, en présence d'un catalyseur au nickel, conduit également à la N-phényléthylènediamine (I. G. (Münch et Schlichting) [25], et divers brevets américains [26]).



Enfin, une autre méthode très générale due à v. Braun [27] permet également d'obtenir, avec de bons rendements, la N-phényléthylènediamine ou ses dérivés. Elle consiste à traiter par l'ammoniac liquide anhydre la N-(chloro 2 éthyl)-aniline. Il se fait en même temps une certaine proportion de la base secondaire N-N''-diphényldiéthylènetriamine :

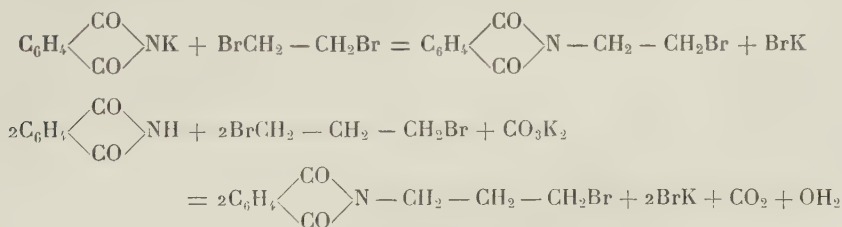


Parmi les substances que j'ai étudiées, un certain nombre avaient déjà été préparées par divers auteurs. La synthèse de la N-phényléthylènediamine elle-même a été décrite par Gabriel [21] [24] [28], puis par v. Braun [27], et aussi dans de nombreux brevets [25] [26] [29] [30] [31]; quant aux dérivés de cette base, les suivants ont été déjà obtenus par la méthode de Gabriel : la N-phényl N-méthyléthylènediamine (Newman [32]); la N-*o*-méthoxyphényl- et la N-*o*-hydroxyphényléthylènediamines (Diefenbach [33]), et la N-phényltriméthylènediamine (Goldenring [34]). J. v. Braun a décrit également [27] la N-phényl N-méthyléthylènediamine et la N-phényl N-éthyléthylènediamine, et Balbiano [35] la N-phényltriméthylènediamine, qu'il obtient par réduction du phénylpyrazole par le sodium et l'alcool. Enfin un brevet de l'I. G. Farbenindustrie A.-G. décrit la synthèse de la N- β -naphtyléthylènediamine par chauffage de l'acide hydroxy-2 naphthalèncarbonique-3 avec l'éthylènediamine en présence de bisulfite de sodium [36].

Technique.

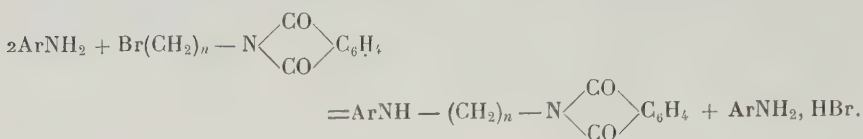
Comme j'ai apporté diverses modifications à la technique employée par Gabriel, je décrirai ici en détail le mode opératoire que j'ai utilisé. La préparation comporte trois stades.

1^{er} STADE. — Préparation des ω -bromo-alcoylphthalimides.



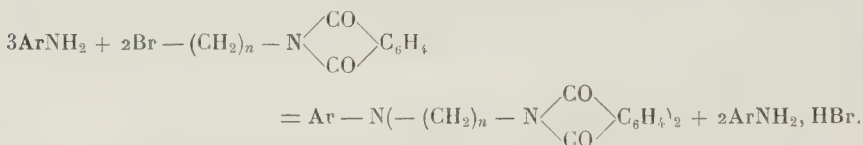
La préparation du *bromo-2 éthylphthalimide* a été effectuée suivant la technique précisée dans les *Synthèses Organiques* (1), p. 165. Pour le *bromo-3 propylphthalimide* j'ai suivi les indications d'Ing et Manske [37]. Dans les deux cas j'ai simplifié l'isolement du produit final afin d'éviter l'extraction au sulfure de carbone ou à l'éther de pétrole qui est pénible et dangereuse : après la réaction je reprends par l'eau et un assez grand volume d'éther. Le *bis*-phthalimido-alcane reste insoluble dans ce solvant, alors que le bromo-alcoylphthalimide s'y dissout. Après filtration on sèche la solution éthérée sur du sulfate de sodium ; on distille d'abord l'éther à la pression atmosphérique, puis le bromure d'alcoylène dans le vide. Le résidu est recristallisé dans l'alcool ; le produit est ainsi suffisamment pur pour l'usage auquel on le destine.

(1) Masson et Cie, édit., Paris (1935).

2^e STADE. — Préparation des *N*(ω -phtalimido-alcoyl)arylamines.

On mélange 1 mol. de ω -bromo-alcoylphtalimide avec 2 mol. d'amine aromatique et on chauffe au bain-marie (il est inutile, et même nuisible, de chauffer à 150° comme le faisait Gabriel). La masse se remplit peu à peu des cristaux du bromhydrate de l'arylamine. Au bout d'une durée variant d'une heure à huit heures, suivant l'amine employée, la quantité de cristaux n'augmente plus. On reprend alors par l'eau chaude et un peu d'éther. Le produit de la réaction se dissout en général dans l'éther; il arrive souvent qu'il reprécipite ensuite rapidement dans ce solvant en se déposant sur les parois du flacon. On le recristallise dans l'alcool.

Dans ces conditions (lorsque l'amine aromatique est primaire) ce produit est souillé par une proportion plus ou moins grande du dérivé doublé provenant de la condensation de 1 mol. d'amine avec 2 mol. de bromo-alcoylphtalimide :

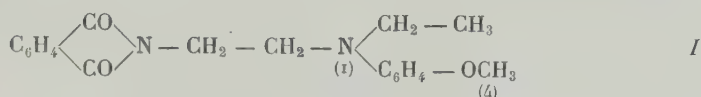


Pour éliminer ce dernier, le meilleur moyen est de traiter le mélange par l'acide chlorhydrique dilué bouillant, qui dissout le dérivé simple à l'état de chlorhydrate, alors que le dérivé doublé reste insoluble. Dans le cas des (phtalimido-2 *éthyl*)arylamines, on peut employer l'acide chlorhydrique N qui n'attaque pas le dérivé doublé; le chlorhydrate du dérivé simple cristallise alors par refroidissement dans la solution acide; il suffit de l'essorer et il est assez pur pour le soumettre à l'hydrolyse. Lorsqu'il s'agit des (phtalimido-3 *propyl*)arylamines, il faut employer de l'acide beaucoup plus dilué. En effet, avec l'acide chlorhydrique N le dérivé doublé se transforme en chlorhydrate comme le dérivé simple (le plus grand éloignement de la fonction imide et de la fonction amine augmente apparemment l'alcalinité de celle-ci). On emploiera alors l'acide chlorhydrique N/10 en tiédissant au bain-marie. On isole ensuite la (phtalimidopropyl)arylamine de la solution acide en alcalinisant légèrement par l'ammoniaque. La base se sépare d'abord à l'état huileux, puis se solidifie. On l'essore et on la recristallise dans l'alcool.

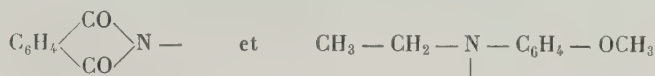
Ces (phtalimido-alcoyl)arylamines sont des produits très bien cristallisés, colorés, mais donnant des chlorhydrates incolores. L'une d'elles surtout, la N(phtalimido-2 éthyl) N éthyl-*p*-anisidine, possède à l'état solide une magnifique couleur rouge vif. Ses solutions dans les solvants neutres sont peu colorées, et dans l'acide chlorhydrique ou dans l'acide acétique cristallisable elles sont absolument incolores.

Afin de tenter d'établir la structure de ces substances j'ai demandé à

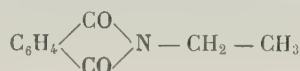
Mme Grumez de bien vouloir se charger de mesurer l'absorption dans l'ultraviolet et le visible de ce composé, dont je rappelle la formule développée :



Le spectre de ce corps, dans lequel les deux chromophores :



sont séparés par deux groupes $-\text{CH}_2-$, doit être sensiblement le même que celui d'un mélange équimoléculaire d'éthylphthalimide :



et de N-diéthyl-*p*-anisidine $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$, et par suite ne posséder aucune bande dans le visible. La couleur vive de cette substance à l'état

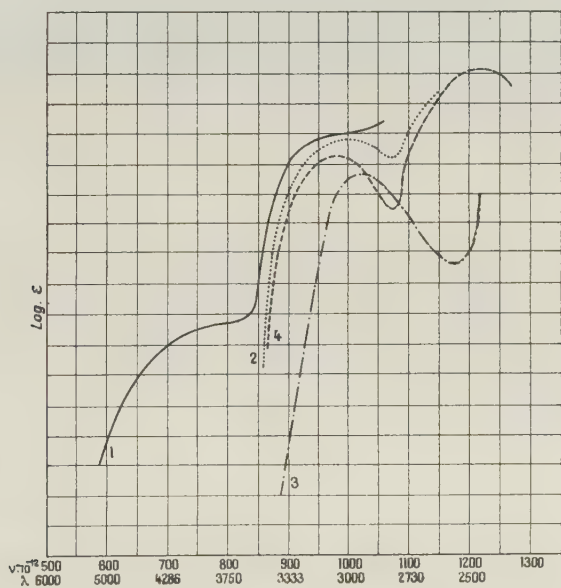
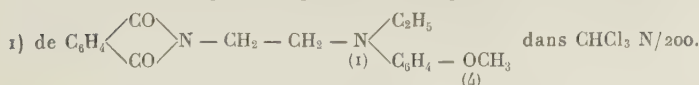
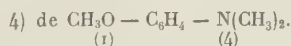
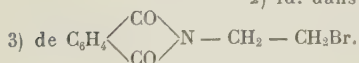


Fig. 1. — Spectres d'absorption :



2) Id. dans l'alcool N/2000.



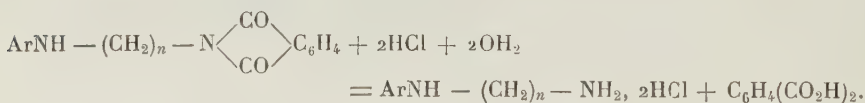
solide, et sa décoloration lorsqu'on la met en solution, indiquent qu'il se produit une transformation dans sa structure.

Les mesures ont été faites sur des solutions fraîches de (phtalimido-éthyl)-éthylanisidine dans le chloroforme et dans l'alcool, aux concentrations de N/200 et N/2.000.

Le spectre des solutions chloroformiques concentrées (courbe 1) montre que ces solutions contiennent un mélange d'un corps coloré dans le visible et d'une substance possédant la structure du phtalimide substitué *I*. L'examen du spectre des solutions alcooliques diluées, très peu colorées (courbe 2), montre que ces solutions contiennent une substance possédant la structure *I*. En effet, si l'on compare ce spectre des solutions alcooliques (courbe 2) à ceux de la N-diméthyl-*p*-anisidine (courbe 4) et du bromo-2 éthylphtalimide (courbe 3) on constate que la forme et la position des bandes de la diméthylanisidine sont tout à fait semblables à celles de la (phtalimido-éthyl)-éthylanisidine, compte tenu de la légère différence d'absorption qui existe entre la diéthyl- et la diméthylanisidine et de la présence dans la mol. *I* du groupe phtalimide $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \text{CO} \diagdown \\ \diagdown \text{CO} \diagup \end{smallmatrix} \text{N} -$.

D'après ces résultats on est conduit à penser que, à l'état solide, ces substances se trouvent sous la forme d'associations moléculaires analogues aux quinhydrones, se dissociant en solution. Un tel phénomène a été observé récemment (expériences inédites) par Mlle Biquard dans le cas des phtalhydrazides substitués $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \text{CO} \diagdown \\ \diagdown \text{CO} \diagup \end{smallmatrix} \text{N} - \text{NHAr}$.

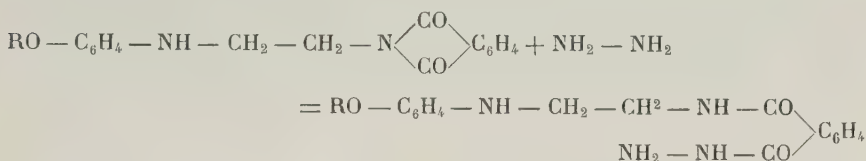
3^e STADE. — *Hydrolyse des (phtalimido-alcoyl)arylamines.*



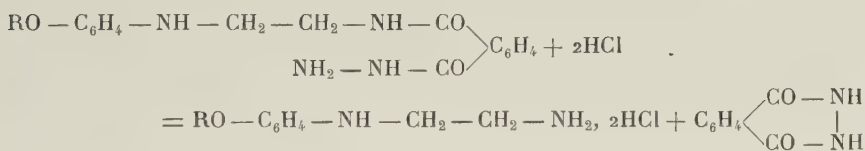
Pour passer des (phtalimido-alcoyl)arylamines aux arylalcoylènediamines, je les ai traitées par un grand excès d'acide chlorhydrique concentré (2 vol. ou plus), en tube scellé à 130° pendant 12 heures. L'acide phtalique se sépare en magnifiques aiguilles qu'il suffit d'essorer et de rincer à l'eau. Les liqueurs aqueuses acides, évaporées à sec dans le vide, donnent le dichlorhydrate de la diamine cherchée. Ce dichlorhydrate est en général bien cristallisé, très soluble dans l'eau, mais peu soluble dans l'alcool absolu, acide au tournesol, neutre au Congo. Si l'on veut isoler la diamine libre, on alcalinise la solution aqueuse du chlorhydrate par du carbonate de sodium dissous, et on extrait rapidement à l'éther la base, que l'on distille dans le vide, si elle est liquide, ou que l'on recristallise, si elle est solide (dans l'éther acétique en général). Ce sont des bases fortes, donnant facilement des hydrates et se carbonatant à l'air. Si on les neutralise exactement par l'acide chlorhydrique dilué en présence de papier de tournesol, ou d'*o*-crésolsulfonephtaléine (virage du violet au jaune), et qu'on évapore à sec, on obtient le monochlorhydrate, également bien cristallisé, très soluble dans l'alcool et dans l'eau, neutre au tournesol.

Si l'on veut préparer les dérivés méthoxylés de la N-phényléthylènediamine,

on ne peut pas effectuer l'hydrolyse des dérivés phtalimidés par l'acide chlorhydrique concentré, qui hydrolyse en même temps la fonction éther-oxyde phénolique : la technique précédente conduit alors aux diamines à fonction phénolique. Dans ce cas j'emploie l'hydrazine, procédé indiqué pour la première fois par Ing et Manske [37] et que Robinson et ses élèves [13] ont appliqué ensuite à la préparation de l'amino-2' éthylamino-8 méthoxy-6 quinoléine et de ses dérivés. On opère ainsi : l'alcoxy-arylamino-éthylphtalimide est dissous dans l'alcool en présence d'un léger excès d'hydrate d'hydrazine. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 1 heure 1/2. Il se sépare un précipité blanc cristallin, très volumineux, constitué par de l'alcoxy-aryl-amino-éthylaminophthalylhydrazine :

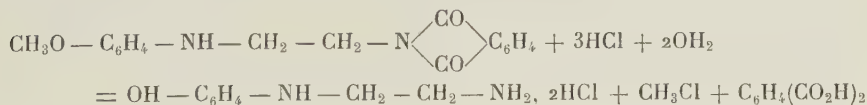


On distille l'alcool et on reprend le résidu par un excès d'acide chlorhydrique dilué, avec lequel on chauffe un quart d'heure à l'ébullition. La combinaison hydrazinique est hydrolysée et le phtalhydrazide précipite, alors que le reste de la molécule, constitué par l'alcoxyphényléthylènediamine, demeure dissous dans l'acide dilué :



Il suffit de filtrer et d'évaporer à sec la solution, et on obtient le dichlorhydrate de l'amine cherchée. C'est ainsi que j'ai préparé les trois méthoxyphényl-éthylènediamines et la diméthoxy-3-4 phényléthylènediamine.

J'ai obtenu les dérivés phénoliques correspondants en hydrolysant directement les méthoxyphénylamino-1 phtalimido-2 éthanes par 2 vol. d'acide chlorhydrique concentré à 130° :

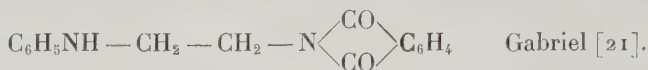


Description des produits.

A. — *N-aryléthylènediamines* $\text{Ar} - \underset{\text{R}}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$.

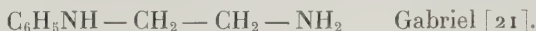
1° **Dérivés non substitués dans le noyau.** — Ces diamines ont été préparées par la méthode de Gabriel telle que je viens de la décrire.

Phénylamino-1 phthalimido-2 éthane (N-(phthalimido-2 éthyl) aniline)



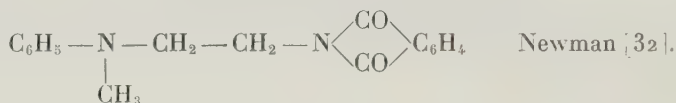
F = 99° (recr. dans l'alcool). Jaune citron.

PHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE (N-phényléthylènediamine)



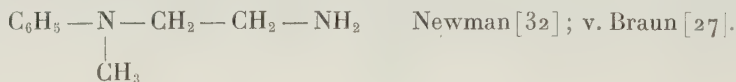
Eb_{15 mm.} = 143°-145°. Monochlorhydrate F = 205°. Dichlorhydrate F = 187°.

N-phényl N-méthylamino-1 phthalimido-2 éthane



F = 106° (recr. dans l'alcool). Paillettes jaune clair.

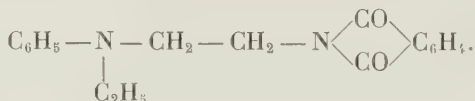
N-PHÉNYL N-MÉTHYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Dichlorhydrate F = 205° (recr. dans l'alcool).

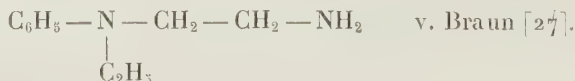
Analyse. — Calc. pour C₉H₁₅N₂Cl₂ : N, 12,55 ; Cl, 31,86. Tr. : N, 12,41 ; Cl, 31,85 o/o.

N-phényl N-éthylamino-1 phthalimido-2 éthane



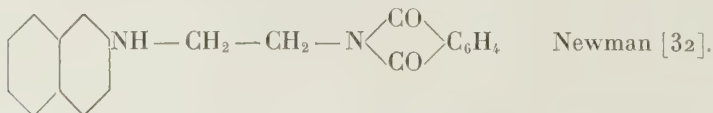
F = 81° (recr. dans l'alcool). Cristaux jaunes.

N-PHÉNYL N-ÉTHYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Eb_{15 mm.} = 134°-135°. Monochlorhydrate F = 201°. Dichlorhydrate F = 237°.

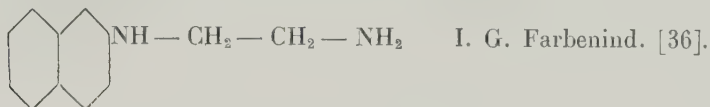
β-naphtylamino-1 phthalimido-2 éthane



F = 146° (recr. dans l'alcool). Cristaux jaune clair.

Newman n'est pas parvenu à couper ce corps par l'acide chlorhydrique. Cependant, traité par 2 vol. d'acide chlorhydrique concentré, en tube scellé à 130° pendant 12 heures, ce produit fournit le :

β -NAPHTYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE

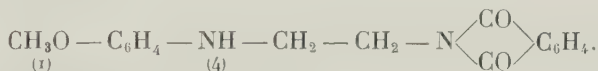


Dichlorhydrate F = 260° (recr. dans l'alcool).

Analyse. — Calc. pour $C_{12}H_{16}N_2Cl_2$: Cl, 27,36. Tr. : Cl, 27,15 o/o.

2° **Dérivés méthoxylés.** — Ces bases proviennent de l'action de l'hydrazine sur les dérivés phtalimidés correspondants (voir p. 15).

p-méthoxyphénylamino-1 phtalimido-2 éthane



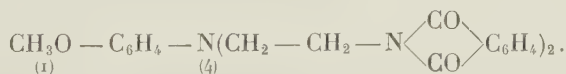
F = 111°. Paillettes jaune clair (recr. dans l'alcool).

Analyse. — Calc. pour $C_{17}H_{16}O_3N_2$: N, 9,455. Tr. : N, 9,407 o/o.

Chlorhydrate F = 211° (recr. dans l'eau acidulée). Aig. blanches.

Analyse. — Calc. pour $C_{17}H_{17}O_3N_2Cl$: N, 8,419; Cl, 10,655. Tr. : N, 8,391; Cl, 10,81 o/o.

N-p-méthoxyphényl N-(phtalimido-2' éthyl) amino-1 phtalimido-2 éthane (Bis-N-(phtalimido-2 éthyl) p-anisidine)



F = 169° (recr. dans un grand volume d'alcool abs.). Paillettes brillantes jaunes.

Analyse. — Calc. pour $C_{27}H_{23}O_5N_3$: N, 8,951. Tr. : N, 8,878 o/o.

p-méthoxyphénylamino-1 amino-2 éthane



F = 64° (recr. dans un mélange d'éther acétique et d'éther de pétrole).

Cette base est peu soluble dans l'éther. Pour l'isoler, on introduit la solution acide dans une ampoule à décantation, on ajoute du chloroforme, puis d'un coup un excès de lessive de soude et on agite aussitôt. Après deux ou trois extractions au chloroforme, les solutions chloroformiques réunies sont séchées, et le chloroforme est distillé.

Monochlorhydrate $F = 228^\circ$ (recr. dans l'eau). Lamelles brillantes blanches.

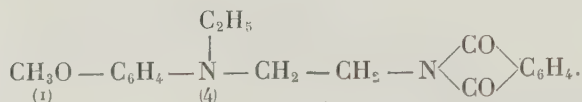
Analyse. — Calc. pour $C_9H_{15}ON_2Cl$: Cl, 17,494. Tr. : Cl, 17,53 o/o.

Dichlorhydrate $F = 218^\circ$ (recr. dans l'alcool à 95°).

Analyse. — Calc. pour $C_9H_{16}ON_2Cl_2$: N, 11,715 ; Cl, 29,653. Tr. : N, 11,688 ; Cl, 29,280 o/o.

Picrate $F = 160^\circ$.

N-*p*-méthoxyphényl-*N* éthylamino-1 *phtalimido*-2 éthane



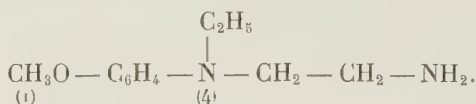
$F = 85^\circ$ (recr. dans l'alcool). Paillettes rouge vif.

Analyse. — Calc. pour $C_{19}H_{20}O_3N_2$: N, 8,637. Tr. : N, 8,532 o/o.

J'ai préparé la *N*-éthyl *p*-anisidine par action de l'iodure d'éthyle sur la *p*-anisidine au bain-marie. On obtient un mélange de bases primaire et secondaire qui distille entre 134° et 138° sous 24 mm. Pour séparer la *p*-anisidine de l'éthyl *p*-anisidine, j'utilise la différence de solubilité de leurs sulfates dans l'alcool : le sulfate d'éthylanisidine est très soluble, alors que le sulfate d'anisidine est très peu soluble. Le mélange de bases est alors traité par un mélange d'acide sulfurique pur et d'alcool absolu. Après repos onessore le sulfate d'anisidine qu'on lave à l'alcool absolu. Les solutions alcooliques sont évaporées à sec. Le résidu est repris par l'eau, alcalinisé par la soude et on extrait à l'éther. Les solutions étherées sont séchées et distillées.

La *N*-éthyl *p*-anisidine distille à 139° sous 24 mm. (rendement 77 o/o).

N-*p*-MÉTHOXYPHÉNYL *N*-ÉTHYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE

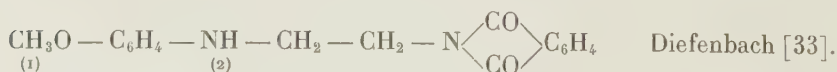


$F = 125^\circ$ (recr. dans un mélange d'éther acétique et d'éther de pétrole).

Dichlorhydrate $F = 189^\circ$ (déc.) (recr. dans l'alcool abs.).

Analyse. — Calc. pour $C_{11}H_{20}ON_2Cl_2$: N, 10,485 ; Cl, 26,54. Tr. : N, 10,252 ; Cl, 26,38 o/o.

o-méthoxyphénylamino-1 *phtalimido*-2 éthane



$F = 118^\circ$ (recr. dans l'alcool). Aig. jaune vif.

Analyse. — Calc. pour $C_{17}H_{16}O_3N_2$: N, 9,455. Tr. N, 9,38 o/o.

Au cours de la préparation de ce composé on n'obtient pas trace de dérivé doublé.

O-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Monochlorhydrate $F = 206^\circ$ (recr. dans l'alcool dilué).

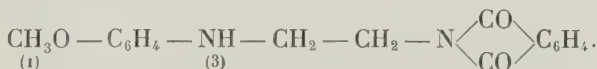
Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{Cl}$: N, 13,823; Cl, 17,494. Tr. : N, 13,820; Cl, 17,52 o/o.

Dichlorhydrate $F = 178^\circ$ (recr. dans l'alcool absolu).

Diefenbach [33] indique comme F : 156° , mais il devait avoir un mélange d'o-hydroxy et d'o-méthoxyphényléthylènediamine, car il opère l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition qui attaque partiellement la fonction méthoxyle.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: Cl, 29,65. Tr. : Cl, 29,46 o/o.

m-méthoxyphénylamino-1 phtalimido-2 éthane



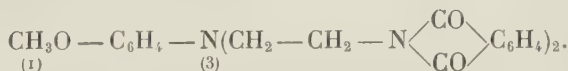
$F = 99^\circ$ (recr. dans l'alcool ou dans le sulfure de carbone).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$: N, 9,455. Tr. : N, 8,991 o/o.

Chlorhydrate $F = 197^\circ$ (recr. dans l'acide chlorhydrique dilué).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$: N, 8,419; Cl, 10,655. Tr. : N, 8,353; Cl, 10,59 o/o.

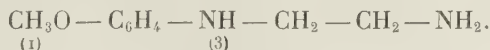
N-m-méthoxyphényl N-(phtalimido-2' éthyl) amino-1 phtalimido-2 éthane (Bis-N-(phtalimido-2 éthyl) m-anisidine)



$F = 211^\circ$ (recr. dans l'alcool amylique).

La m-anisidine a été préparée par réduction, au moyen du fer et de l'acide acétique, du m-nitro-anisol, celui-ci provenant de la méthylation du m-nitrophénol par le sulfate de méthyle.

m-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



$\text{Eb}_{24} \text{ mm.} = 188^\circ$. $F = 45^\circ - 46^\circ$ (se ramollit vers 40°).

Monochlorhydrate $F = 184^\circ$ (recr. dans l'alcool abs.). Aiguilles.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{Cl}$: N, 13,823. Tr. : N, 13,59 o/o.

Dichlorhydrate $F = 163^\circ$ (déc.) (recr. dans l'alcool à 95°).

Analyse. — Calc. pour $C_9H_{16}ON_2Cl_2$: N, 11,715; Cl, 29,653. Tr. : N, 11,660; Cl, 29,61 o/o.

Picrate F = 166° (recr. dans l'eau). Cristaux rouge vif.

Diméthoxy-3'4' phénylamino-1 phthalimido-2 éthane (N-(phthalimido-2' éthyl) amino-4 vératrol) $(CH_3O)_2C_6H_3 \text{---} NH \text{---} CH_2 \text{---} CH_2 \text{---} N \begin{smallmatrix} \diagup CO \\ \diagdown CO \end{smallmatrix} C_6H_4$.

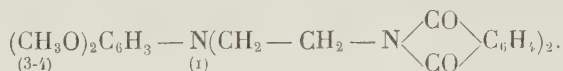
F = 120° (recr. dans l'alcool). Jaune orangé clair.

Analyse. — Calc. pour $C_{18}H_{18}O_4N_2$: C, 66,24; H, 5,560; N, 8,584. Tr. : C, 65,80; H, 5,547; N, 8,446 o/o.

Chlorhydrate F = 189° (déc.) (recr. dans l'alcool légèrement chlorhydrique). Aiguilles blanches.

Analyse. — Calc. pour $C_{18}H_{19}O_4N_2Cl$: Cl, 9,773. Tr. : Cl, 9,765 o/o.

N-diméthoxy-3'4' phényl N-(phthalimido-2" éthyl) amino-1 phthalimido-2 éthane (Bis-N-(phthalimido-2' éthyl) amino-4 vératrol)

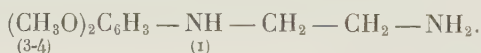


F = 201° (recr. dans l'éther acétique additionné de très peu d'acide acétique cristallisable). Paillettes orangées à reflets mordorés.

Analyse. — Calc. pour $C_{28}H_{26}O_6N_4$: C, 67,32; H, 5,045; N, 8,413. Tr. : C, 66,73; H, 5,084; N, 8,384 o/o.

J'ai préparé l'amino-4 vératrol par réduction du nitro-4 vératrol. Celui-ci provient de la nitration directe du vératrol, dissous dans son poids d'acide acétique, par 4 parties d'acide nitrique ordinaire, selon Ch. Moureu [38]. Cette méthode m'a semblé donner de meilleurs rendements que celle de Robinson [39]. J'ai opéré la réduction d'après Fargher [40] au moyen du sulfure de sodium dissous à l'ébullition.

DIMÉTHOXY-3'4' PHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



E_b24 mm. = 212°.

On isole cette base en ajoutant d'abord du chloroforme à la solution chlorhydrique, puis de la soude, et en agitant aussitôt. Si l'on emploie l'éther au lieu du chloroforme, il se forme un hydrate qu'il est ensuite très difficile de détruire.

Titrage. — 4 gr. 910 sont neutralisés par 24 cm³ 8 d'HCl N en présence de papier de tournesol. Théorie : 25 cm³ 05.

Monochlorhydrate F = 172° (recr. dans l'alcool abs.).

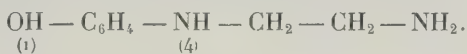
Analyse. — Calc. pour $C_{10}H_{17}O_2N_2Cl$: N, 12,04; Cl, 15,236. Tr. : N, 11,90; Cl, 15,22 o/o.

Dichlorhydrate $F = 192^\circ$ (dégagement de bulles) (recr. dans l'alcool à 90°). Longs prismes plats.

Picrate (recr. dans l'eau) : longues aiguilles fondant dans leur eau de cristallisation vers 95° - 100° .

3° **Dérivés phénoliques.** — Ces bases proviennent de l'hydrolyse des dérivés phthalimidés méthoxylés par l'acide chlorhydrique concentré à 130° (voir p. 15).

p-HYDROXYPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



La base est très soluble dans l'eau. Pour l'isoler, on sature la solution chlorhydrique par un grand excès de carbonate de potassium solide, de façon à obtenir une pâte que l'on triture avec de l'acétone. La solution acétonique est séchée le mieux possible sur du carbonate de potassium anhydre et on distille.

$E_{b25 \text{ mm.}} = 230^\circ$. $F = 115^\circ$ (recr. dans l'éther acétique).

Monochlorhydrate $F = 181^\circ$ (recr. dans l'alcool *n*-butylique).

Dichlorhydrate $F = 240^\circ$ - 242° (recr. dans l'alcool à 90°). Belles aiguilles blanches.

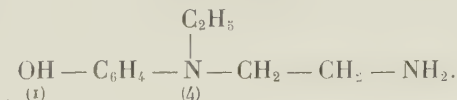
Analyse. — Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: N, 12,445 ; Cl, 31,51. Tr. : N, 12,373 ; Cl, 31,41 o/o.

N-*p*-HYDROXYPHÉNYL N-(AMINO-2' ÉTHYL) AMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE (*N'*-*p*-hydroxyphényldiéthylènetriamine) $\text{OH} - \underset{(1)}{\text{C}_6\text{H}_4} - \underset{(4)}{\text{N}}(\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2)_2.$

Trichlorhydrate $F = 227^\circ$ (recr. dans l'alcool dilué).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ON}_3\text{Cl}_3$: N, 13,79 ; Cl, 34,92. Tr. : N, 13,60 ; Cl, 34,98 o/o.

N-*p*-HYDROXYPHÉNYL N-ÉTHYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Dichlorhydrate F (dans le vide) $= 194^\circ$ (recr. dans l'alcool abs. où il est très soluble ; pour diminuer la solubilité on peut ajouter de l'éther acétique). Très déliquescent.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: N, 11,066 ; Cl, 28,01. Tr. : N, 11,017 ; Cl, 28,10 o/o.

O-HYDROXYPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



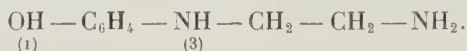
Préparé à partir du N-*o*-méthoxyphénylamino-1 phthalimido-2 éthane par chauffage avec un grand excès (3 vol. au moins) d'acide chlorhydrique concentré à 160° pendant 12 heures.

Dichlorhydrate F = 165° (recr. dans très peu d'alcool abs.).

(Je suis ici en désaccord avec Diefenbach. D'après lui, la fonction méthoxyle ne serait pas saponifiée par l'acide chlorhydrique concentré à 150°, et il emploie dans ce but l'acide iodhydrique à l'ébullition. L'iodhydrate obtenu est décoloré par l'anhydride sulfureux et transformé en sulfate; puis le sulfate en chlorhydrate par le chlorure de baryum. Mais son dichlorhydrate fond au-dessus de 300°, alors que le mien fond à 165°. J'obtiens bien cependant l'*o*-hydroxyphényl-éthylènediamine, car la base, libérée par la soude, se redissout entièrement dans un excès de soude en se colorant fortement. L'analyse montre d'ailleurs que j'ai en main le corps cherché).

Analyse. — Calc. pour $C_8H_{14}ON_2Cl_2$: N, 12,440; Cl, 31,50 (Dér. méthoxylé $C_9H_{16}ON_2Cl_2$: N, 11,715; Cl, 29,653). Tr. : N, 12,355; Cl, 31,30 o/o.

m-HYDROXYPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



On prépare cette diamine en traitant le chlorhydrate du *m*-méthoxyphénylamino-1 phthalimido-2 éthane par 5 vol. d'acide chlorhydrique concentré à 130° (Si on emploie une quantité insuffisante d'acide chlorhydrique on obtient une certaine proportion de rhodamine, comme nous le verrons plus loin). On extrait la base au chloroforme après avoir saturé de carbonate de potassium solide la solution aqueuse du chlorhydrate.

F = 131° (recr. dans l'éther acétique).

Dichlorhydrate F = 200° (recr. dans l'alcool à 95°).

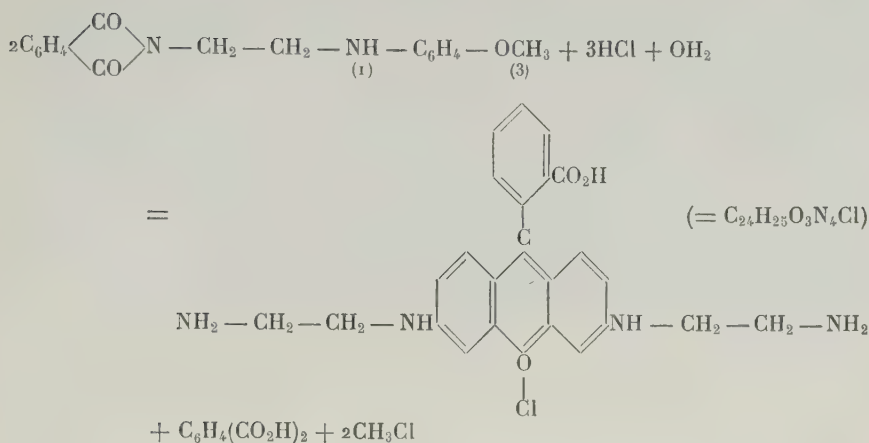
Analyse. — Calc. pour $C_8H_{14}ON_2Cl_2$: N, 12,445; Cl, 31,51. Tr. : N, 12,447; Cl, 31,33 o/o.

Picrate F = 159° (recr. dans l'eau). Lamelles carrées.

Bis-N-(AMINO-2 ÉTHYL) RHODAMINE.

Si on chauffe la phthalimidoéthyl *m*-anisidine avec seulement 1,5 vol. d'acide chlorhydrique concentré, vers 160°, on obtient une solution rouge très foncée avec fluorescence vert-jaune. Après avoir essoré et lavé l'acide phthalique avec de l'eau, les solutions aqueuses sont réunies et décolorées à l'ébullition par une grande quantité de noir animal. La matière colorante ainsi adsorbée est ensuite extraite par de l'alcool méthylique bouillant, par épuisements successifs. Après distillation de l'alcool méthylique, il reste un produit amorphe rouge foncé, dont une trace infime communique à l'eau ou à l'alcool méthylique une coloration rose et une magnifique fluorescence jaune-vert.

Les propriétés de cette substance et les conditions dans lesquelles elle se produit permettent de conclure que c'est une rhodamine. Sa formation s'exprime très probablement par la réaction globale suivante :

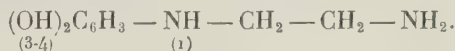


Cette matière colorante est très difficile à purifier car elle est très soluble dans la plupart des solvants usuels. J'ai cependant pu séparer deux portions assez pures, l'une soluble dans l'alcool méthylique et insoluble dans l'acétone (*I*), l'autre insoluble dans l'alcool méthylique (*II*).

Analyse de la portion *I* (sol. dans CH_3OH). — Calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl} + \text{HCl}$: N, 11,45. Tr. : N, 11,284 o/o.

Analyse de la portion *II* (insol. dans CH_3OH). — Calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl} + 2\text{HCl}$: N, 10,66. Tr. : N, 10,71 o/o.

DIHYDROXY-3'4' PHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Dichlorhydrate F = 212° (recr. rapidement dans une petite quantité d'alcool à 90°) : cristaux blanc crème, mêlés de quelques cristaux foncés.

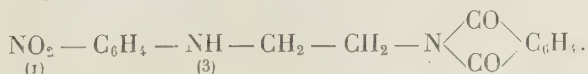
Si on essaye de le faire recristalliser plusieurs fois, le produit se colore un peu plus à chaque cristallisation. Il est très oxydable.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$: N, 11,629 ; Cl, 29,41. Tr. : N, 11,818 ; Cl, 29,63 o/o.

La base est tellement altérable qu'il ne m'a pas été possible de l'isoler. Elle noircit immédiatement à l'air. Je n'ai pas pu non plus purifier le picrate car, à chaque cristallisation, il s'oxyde un peu plus et le point de fusion s'abaisse au lieu de s'élever.

4° Dérivés nitrés et aminés. — La N-phényléthylènediamine *m*-nitrée a été préparée par la méthode de Gabriel à partir de la *m*-nitraniline. Les dérivés *o*- et *p*-nitrés proviennent de l'action de l'éthylènediamine sur les *o*- et *p*-chloronitrobenzènes. La réduction de ces composés nitrés fournit les dérivés aminés correspondants.

m-nitrophénylamino-1 phthalimido-2 éthane



F = 173° (recr. dans un assez grand volume de benzène bouillant). Aiguilles jaunes insolubles dans l'éther.

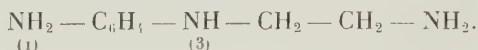
J'ai essayé de réduire la phtalimidoéthyl *m*-nitraniline par le chlorure stanneux et l'acide chlorhydrique ; le produit de la réduction se sépare sous forme de combinaison chlorostannique cristallisée, mais la difficulté est d'isoler ensuite la phtalimidoéthyl *m*-phénylènediamine qui est très soluble à la fois dans les acides (par sa fonction aminée) et dans les bases (par transformation en acide phtalamique). Aussi ai-je préféré hydrolyser d'abord la phtalimidoéthyl *m*-nitraniline par l'acide chlorhydrique concentré, pour obtenir la *m*-nitro-phényléthylènediamine que j'ai réduite ensuite par le chlorure stanneux.

m-NITROPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Dichlorhydrate F = 200°. Lamelles jaunes.

m-AMINOPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



La réduction s'effectue ainsi : 6 gr. du dichlorhydrate de la *m*-nitrophényl-éthylènediamine (pulvérisé) sont versés dans une solution de 27 gr. de chlorure stanneux dans 55 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe au bain-marie bouillant pendant une heure. La coloration jaune disparaît et la combinaison chlorostannique se dépose à l'état cristallin. On l'essore, on la redissout dans l'eau et on précipite l'étain par l'hydrogène sulfuré. On filtre et on évapore à sec dans le vide.

Trichlorhydrate F = 242° (recr. dans l'alcool).

Analyse. — Calc. pour C₈H₁₀N₃Cl₃ : N, 16,13. Tr. : N, 16,03 o/o.

O-NITROPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Ce composé se prépare de la façon suivante : on chauffe 10 gr. d'*o*-nitrochlorobenzène avec 40 gr. d'éthylènediamine hydratée, au bain-marie bouillant, avec réfrigérant à reflux, pendant une heure. On distille ensuite dans le vide au bain-marie l'excès d'éthylènediamine n'ayant pas réagi. On acidifie très légèrement au tournesol par l'acide chlorhydrique dilué. On porte à l'ébullition et on filtre à chaud.

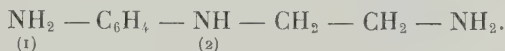
(Il reste sur le filtre une petite quantité de *bis(o-nitrophénylamino) 1-2 éthane* NO₂ — $\underset{(1)}{\text{C}_6\text{H}_4}$ — $\underset{(2)}{\text{NH}}$ — CH₂ — CH₂ — $\underset{(1)}{\text{NH}}$ — $\underset{(2)}{\text{C}_6\text{H}_4}$ — NO₂ (Jedlicka¹ 41], Borsche et Titsingh [41 *bis*]. F = 191° (recr. dans l'alcool abs.)).

Le mono-chlorhydrate de l'*o*-nitrophényléthylènediamine cristallise dans la solution chlorhydrique par refroidissement en aiguilles jaunes. F = 261° (rendement = 14 gr.)

Analyse. — Calc. pour C₈H₁₀O₂N₃Cl : N, 19,31 ; Cl, 16,29. Tr. : N, 19,36 Cl, 16,20 o/o.

Base : Eb_{17 mm.} = 205°. Huile rouge se carbonatant rapidement à l'air en se transformant en un solide jaune.

O-AMINOPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



La réduction du dérivé nitré s'opère exactement de la même façon que pour le dérivé méta. On obtient ici le dichlorhydrate F = 212° (recr. dans l'alcool dilué). Fines aiguilles en houpettes.

Analyse. — Calc. pour C₈H₁₅N₃Cl₂ : Cl, 31,65. Tr. : Cl, 32,16 o/o.

Ce dichlorhydrate est dissous dans l'eau. On ajoute du chloroforme, puis d'un coup un excès de lessive de soude et on agite. On extrait encore une ou deux fois au chloroforme ; la solution chloroformique est séchée, puis distillée. La base se colore très rapidement à l'air. On la neutralise exactement en présence de tournesol. On filtre en présence de noir animal et on évapore.

On obtient ainsi le monochlorhydrate F = 233° (Recr. dans l'alcool dilué). Aiguilles brillantes.

Analyse : Calc. pour C₈H₁₄N₃Cl : N, 22,39 ; Cl, 18,89. Tr. : N, 22,26 ; Cl, 19,11 o/o.

p-NITROPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE



Cette amine nitrée se prépare d'une façon analogue à son isomère ortho : 15 gr. de *p*-nitrochlorobenzène sont chauffés avec 60 gr. d'éthylènediamine hydratée, au bain d'huile, avec réfrigérant à reflux, à douce ébullition de l'éthylènediamine, pendant une heure et demie (température du bain d'huile : 125°-130°). L'excès d'éthylènediamine n'ayant pas réagi est ensuite chassé par distillation dans le vide au bain-marie. Le résidu est repris par environ 150 cm³ d'eau bouillante et on filtre à chaud.

(Il reste sur le filtre une petite quantité d'un produit jaune qui, après une recristallisation dans l'acide acétique, fond partiellement à 227°. C'est évidemment le *bis*-(*p* nitrophénylamino)-1-2 éthane



(Jedlicka [41], Borsche et Titsingh [41 *bis*]), mais impur car le dosage d'azote donne des chiffres trop faibles :

Analyse. — Calc. pour C₁₄H₁₄O₄N₄ : N, 18,54. Tr. : N, 16,89 o/o.

Dans la solution aqueuse, la *p*-nitrophényléthylènediamine (base) cristallise par refroidissement. F = 137°-139° (Rendement 17 gr.). Après deux recristallisations dans l'alcool absolu (où elle est très soluble) elle fond à 144°.

Analyse. — Calc. pour C₈H₁₄O₂N₃ : N, 23,19. Tr. : N, 22,86 o/o.

p-AMINOPHÉNYLAMINO-1 AMINO-2 ÉTHANE

On réduit le dérivé nitré précédent exactement de la même façon que pour les dérivés *méta* et *ortho*.

Trichlorhydrate F = 267°-269° (recr. dans un mélange d'alcool dilué et d'acétone).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_3\text{Cl}_3$: N, 16,126 ; Cl, 40,82. Tr. : N, 15,921 ; Cl, 40,62 o/o.

Monochlorhydrate (obtenu en passant par la base, comme on l'a fait pour le dérivé *ortho*). F = 195° (recr. dans l'alcool dilué). Paillettes.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{Cl}$: N, 22,39 ; Cl, 18,89. Tr. : N, 22,03 ; Cl, 18,68 o/o.

B. — *N-Aryltriméthylènediamines* $\text{ArNH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$. — Ces diamines s'obtiennent de la même façon que les N-aryléthylènediamines correspondantes.

Phénylamino-1 phthalimido-3 propane (N-phthalimido-3 propylaniline)

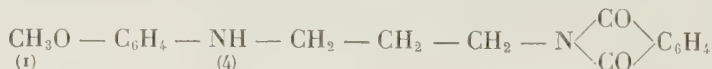
F = 89° (recr. dans l'alcool). Cristaux jaune clair.

Chlorhydrate F = 170° (recr. dans l'acide chlorhydrique dilué).

PHÉNYLAMINO-1 AMINO 3 PROPANE (N-phényltriméthylènediamine)



Eb₁₇ mm. = 158°.

p-méthoxyphénylamino-1 phthalimido-3 propane

F = 97° (recr. dans l'alcool). Plaquettes jaunes.

Chlorhydrate F = 200° (recr. dans l'acide chlorhydrique dilué).

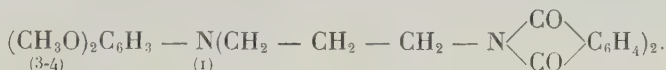
p-HYDROXYPHÉNYLAMINO-1 AMINO-3 PROPANE

Dichlorhydrate F = 250° (recr. dans l'alcool dilué).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: N, 11,715 ; Cl, 29,65. Tr. : N, 11,34 ; Cl, 30,21 o/o.

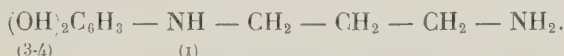
Diméthoxy-3'-4' phénylamino-1 phtalimido-3 propane

F = 114° (recr. dans l'alcool). Cristaux jaune clair.

N-diméthoxy-3'-4' phényl N-(phtalimido-3" propyl) amino-1 phtalimido-3 propane (Bis-N-(phtalimido-3' propyl) amino-4 vératrol)

F = 148° (recr. dans un grand volume d'alcool abs.). Petits cristaux rouge foncé.

DIHYDROXY-3'-4' PHÉNYLAMINO-1 AMINO-3 PROPANE



Dichlorhydrate F = 240° (recr. dans l'alcool dilué). Cristaux bleus devenant de plus en plus foncés à l'air.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$: N, 10,98 ; Cl, 27,79. Tr. : N, 10,97 ; Cl, 27,88 o/o.

La solution aqueuse de ce dichlorhydrate, d'abord à peine rosée, devient peu à peu franchement rose. La base se colore immédiatement en brun foncé dès qu'elle est libérée.

II

DIAMINES BI-SECONDAIRES



Il n'existe pas de méthode qui s'applique particulièrement à la préparation de ces amines. Je ne décrirai parmi elles que le terme le plus simple,

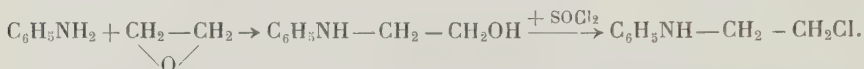
le PHÉNYLAMINO-1 MÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE (ou N-phényl N'-méthyl-éthylène-diamine) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{NHCH}_3$ que j'ai préparé par action de la monométhylamine en solution benzénique sur la *N-chloro-2 éthylaniline*. Cette dernière base a été décrite pour la première fois en 1885 par Nemirovsky [42] qui l'a obtenue en traitant la phényl-3 oxazolidone-2 par l'acide chlorhydrique à 170°, mais ce n'est qu'un mode de formation. Il en existe trois méthodes principales de préparation :

a) La première, due à J. v. Braun [27], est assez laborieuse. On chauffe l'aniline avec 10 mol. de bromure d'éthylène, ce qui donne la N-(bromo-2

éthyl) aniline indistillable que l'on transforme en dérivé chloré par l'acide chlorhydrique concentré. Le rendement final obtenu par v. Braun n'est que de 5 o/o.

b) Clemo et Perkin [42 bis] préparent la chloro-éthylaniline par hydrolyse de son amide *p*-toluène sulfonique, obtenu par action de l'ester *p*-toluène sulfonique du chloro-éthanol-1-2 sur le dérivé sodé du *p*-toluènesulfonanilide.

c) Enfin la troisième méthode consiste simplement à remplacer par un atome de chlore l'hydroxyle de l'anilino-éthanol (provenant de l'action de l'oxyde d'éthylène sur l'aniline [43]), au moyen du chlorure de thionyle dans le chloroforme (I. G. Farbenind. [44]).



C'est cette dernière que j'ai suivie et elle m'a donné de bons résultats. Voici comment l'on opère :

Préparation du phénylamino-1 éthanol-2 (anilino-éthanol)



2 mol. (46 gr. 5) d'aniline sont chauffées avec 1 mol. (11 gr.) d'oxyde d'éthylène en présence de quelques gouttes d'eau, en tube scellé vers 90° pendant 12 heures. Par distillation dans le vide on sépare d'abord l'excès d'aniline n'ayant pas réagi (25 gr.), puis l'*anilino-éthanol* qui distille à 159°-160° sous 18 mm. (24 gr. = 70 o/o) ; et enfin une petite quantité de *bis-(hydroxy-2 éthyl) aniline* $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{N}(\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH})_2$. Eb_{18 mm.} = 205°-210° (8 gr.).

Préparation du phénylamino-1 chloro-2 éthane (N-(chloro-2 éthyl) aniline)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}$, et réaction avec la méthylamine. — On refroidit dans un mélange réfrigérant une solution de 27 gr. d'anilino-éthanol dans 30 cm³ de chloroforme et on ajoute peu à peu, en agitant, une solution de 25 gr. de chlorure de thionyle dans 25 cm³ de chloroforme. On chasse ensuite le chloroforme au bain-marie. Il se dégage en même temps de l'anhydride sulfureux. Lorsque le chloroforme est presque entièrement chassé, on reprend par l'eau et l'éther. La solution aqueuse, après plusieurs lavages à l'éther et filtration en présence de noir animal, est alcalinisée par du carbonate de sodium dissous. On extrait à l'éther, on sèche sur du sulfate de sodium et on chasse l'éther.

J'ai essayé, sur une petite portion, de distiller sous 15 mm. l'huile ainsi obtenue mais elle s'est décomposée et condensée en produits solides qui distillent à très haute température. Aussi l'ai-je employée telle quelle, sans la distiller : je l'ai dissoute dans 20 cm³ de benzène et chauffée en tube scellé à 160° avec 110 gr. de solution benzénique à 10 o/o de monométhylamine pendant 12 heures. Le benzène et l'excès de méthylamine sont ensuite chassés par distillation dans le vide, et le résidu est fractionné : on recueille la portion principale jusqu'à 152° sous 16 mm. (8 gr.), puis 2 gr. 50 distillent

entre 152° et 175° sous 16 mm. sans point fixe. Redistillée, la portion principale bout à 143°-145° sous 18 mm.

Réfraction moléculaire :

$$\begin{aligned} \text{PM} &= 150,125; & n_D^{23} &= 1,561; & d_{23} &= 1,0099 \\ \text{RM} &= 48,14; & \text{Calc.} & 48,61 \text{ (}^1\text{)}. \end{aligned}$$

Monochlorhydrate F = 166° (recr. dans un mélange de méthyléthylcétone et d'un peu d'alcool).

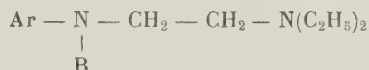
Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$: N, 15,01. Tr. : N, 14,91 o/o.

Dichlorhydrate F = 171° (recr. dans un mélange de méthyléthylcétone et d'alcool).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}_2$: N, 12,55 ; Cl, 31,78. Tr. : N, 12,51 ; Cl, 31,59 o/o.

III

DIAMINES TERTIAIRES-SECONDAIRES ET BI-TERTIAIRES



La première diamine de ce type, la N-N'-N'-triméthyl N-phényléthylènediamine, a été décrite par J. v. Braun, Heider et Müller [45] en 1917 (action de la diméthylamine en solution alcoolique sur la bromo-2 éthylméthylaniline).

Une méthode assez générale de préparation de ces bases consiste à faire réagir des dérivés halogénés sur le noyau avec les N-N-dialcoylalcoylènediamines as. (I. G. Farbenind. [46] [47] [48] [49]). C'est en somme une généralisation de la réaction des *o*- et *p*-nitrochlorobenzènes avec l'éthylènediamine, que nous avons étudiée précédemment (pp. 24-25).

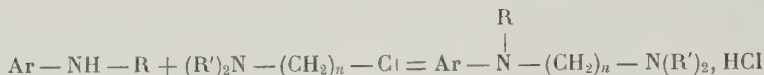
C'est ainsi que, par exemple, l'I. G. prépare les dérivés de l'acridine portant la chaîne diaminée en position 9 par réaction des chloro-9 nitro-acridines avec la N-N-diéthyléthylènediamine et autres diamines analogues [46].

De semblables réactions ont été utilisées par Utermohlen et Hamilton [50] (dérivés de la méthylbenzo (*h*) quinoléine) ; par Kermack et Weatherhead [51] (dérivés de la pyrido-5-6-2'-3' quinoléine) ; par Kermack et Tebrich [52] (dérivés de la méthyl-1 carboline-4 et de la benzo-5-6 carboline-4), etc...

Mais le principal procédé de synthèse de ces diamines consiste à traiter une amine aromatique par un dialcoylaminohalogéno-alcane, ou par le chlor-

(¹) Les réfractions moléculaires ont été calculées en utilisant les chiffres d'Eisenlohr cités dans SHRINER et FUSON : *Identification of Organic Compounds* (1935), p. 56.

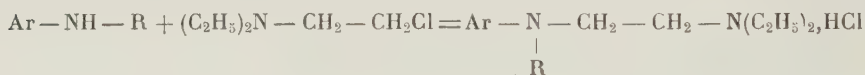
hydrate de celui-ci. On emploie alors 2 mol. de l'amine, ou bien on opère en présence d'éthylate de sodium, d'acétate de sodium, d'oxyde de magnésium [55], de bronze de cuivre [56], etc. :



(On peut aussi remplacer le chlorure de dialcoylamino-alcoyle par l'ester *p*-toluène sulfonique [57] ou bien par le chlorhydrate de celui-ci en présence d'acétate de sodium [58]).

L'I. G. [10] a ainsi préparé un très grand nombre de bases dialcoylamino-alcoylaminées contenant des noyaux variés, surtout celui de la quinoléine, en vue de préparer des produits antimalariques. E. Fourneau et ses collaborateurs [11], Magidson et ses collaborateurs [12], et à leur suite de nombreux autres chercheurs ont employé la même méthode pour obtenir des homologues ou des succédanés de la plasmochine : c'est celle que j'ai employée.

Le mode opératoire est très simple : on chauffe 1 mol. d'amine aromatique avec 1 mol. de diéthylamino-1 chloro-2 éthane en solution benzénique, en tube scellé vers 140° pendant 12 heures :



On reprend ensuite par de l'acide chlorhydrique dilué ; on lave avec un peu d'éther, puis on alcalinise la solution aqueuse et on l'extrait à l'éther. Après séchage et évaporation des solvants, la base est distillée dans le vide.

Le diéthylaminochloro-éthane s'obtient par chloruration, au moyen du chlorure de thionyle en solution benzénique, du diéthylamino-éthanol qui est un produit commercial. On opère de la façon suivante : 1 mol. de diéthylamino-éthanol est dissoute dans 300 cm³ de benzène et refroidie énergiquement dans un mélange réfrigérant. On agite mécaniquement et on ajoute goutte à goutte par une ampoule à brome 2 mol. de chlorure de thionyle. On chauffe ensuite 1 heure environ au bain-marie. L'anhydride sulfureux se dégage et le chlorhydrate du diéthylaminochloro-éthane cristallise. On chasse le benzène et l'excès de chlorure de thionyle dans le vide (ou bien on essore le chlorhydrate et on le lave avec du benzène) ; on reprend par l'eau, on lave avec un peu d'éther, puis on alcalinise par la soude et on extrait la base à l'éther. Les solutions éthérées sont séchées et évaporées. On fractionne sous pression réduite. Le diéthylaminochloro-éthane bout à 80° sous 80 mm. Cette substance se détruit en quelques jours par transformation en produits de condensation. Par contre en solution chlorhydrique elle se conserve sans altération.

Voici la description de quelques diamines que j'ai préparées au moyen de cette amine chlorée. Quatre d'entre elles étaient déjà connues : le phénylamino-1 diéthylamino-2 éthane, le N-phényl-N-méthylamino-1 diéthylamino-2 éthane, le N-phényl-N-éthylamino-1 diéthylamino-2 éthane, et le *m*-hydroxyphénylamino-1 diéthylamino-2 éthane.

PHÉNYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE $C_6H_5NH-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$
(Diéthylamino-éthylaniline). Clemo et Perkin [42 bis], I. G. Farbenind. [31] [55]
[57] [58 bis], etc.

$Eb_{22 \text{ mm.}} = 158^\circ$.

Titrage. — 2 gr. 027 sont neutralisés par 10 cm³ 5 HCl N. Calc. : 10 cm³ 5 pour $C_{12}H_{20}N_2$.

Monochlorhydrate F = 135° (recr. dans l'alcool). Plaquettes blanches et brillantes.

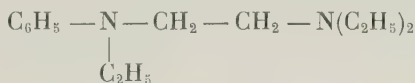
N-PHÉNYL N-MÉTHYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE

$C_6H_5-N-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$ I. G. Farbenind. [31] [53] [58 bis].
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$

$Eb_{22 \text{ mm.}} = 190^\circ$.

Titrage. — 8 gr. 1375 sont neutralisés par 39 cm³ 1 HCl N. Calc. : 39 cm³ 49 pour $C_{13}H_{22}N_2$.

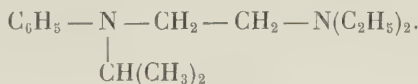
N-PHÉNYL N-ÉTHYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE



I. G. Farbenind. [53], Gryszkiewicz-Trochimowski et Otolski [54].

$Eb_{14 \text{ mm.}} = 152^\circ$. Monochlorhydrate F = 114°.

N-PHÉNYL N-ISOPROPYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE



$Eb_{13 \text{ mm.}} = 147^\circ-149^\circ$. Monochlorhydrate F = 132°.

p-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE



$Eb_{18 \text{ mm.}} = 186^\circ-187^\circ$.

Titrage. — 0 gr. 424 sont neutralisés en présence de tournesol par 1 cm³ 9 d'HCl N. Calc. 1 cm³ 9 pour $C_{13}H_{22}ON_2$.

Monochlorhydrate F = 128° (recr. dans la méthylpropylcétone).

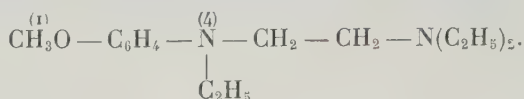
Traitée par 2 vol. d'acide chlorhydrique concentré à 130° pendant 12 heures, cette base fournit le :

p-HYDROXYPHÉNYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE



$Eb_{30 \text{ mm.}} = 200^\circ$. Dichlorhydrate très hygroscopique. Picrate F = 179°.

Analyse. — Calc. pour $C_{18}H_{23}O_8N_5$: N, 16,01. Tr. : N, 16,05 o/o.

N-*p*-MÉTHOXYPHÉNYL N-ÉTHYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANEEb₂₄ mm. = 189°-190°.

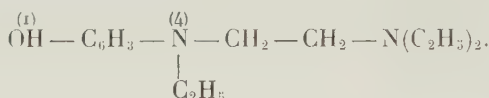
Titrage. — 0 gr. 319 sont neutralisés par 13 cm³ d'HCl N/10. Calc. 12 cm³ 8 pour C₁₅H₂₆ON₂.

Réfraction moléculaire :

$$\text{PM} = 250,219; \quad n_D^{23} = 1,524 \quad d_{23} = 0,9715; \\ \text{RM} = 78,81; \quad \text{Calc. } 79,09.$$

Monochlorhydrate F = 128° (recr. dans la méthyléthylcétone).

Traitée par 2 vol. d'acide chlorhydrique concentré en tube scellé à 130° pendant 12 heures, cette base fournit le :

N-*p*-HYDROXYPHÉNYL N-ÉTHYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE

Dichlorhydrate très hygroscopique.

m-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANEEb₂₇ mm. = 198°.

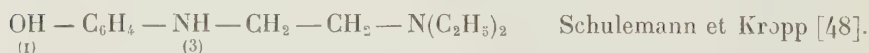
Titrage. — 0 gr. 540 sont neutralisés par 2 cm³ 4 d'HCl N. Calc. : 2 cm³ 43 pour C₁₅H₂₂ON₂.

Réfraction moléculaire :

$$\text{PM} = 222,188; \quad n_D^{24} = 1,530; \quad d_{24} = 0,9885 \\ \text{RM} = 69,43; \quad \text{Calc. } 69,08.$$

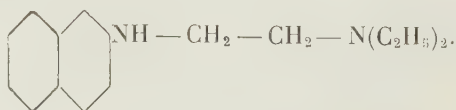
Monochlorhydrate F = 119° (recr. dans la méthylpropylcétone).

L'hydrolyse du méthoxyle par l'acide chlorhydrique dans les mêmes conditions que ci-dessus conduit au :

m-HYDROXYPHÉNYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE

Eb.₀ mm. = 205° (très altérable). Dichlorhydrate très hygroscopique.

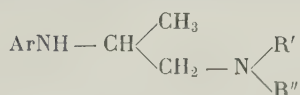
β-NAPHTYLAMINO-1 DIÉTHYLAMINO-2 ÉTHANE



Eb₀ mm. 67 = 165°-167°. Monochlorhydrate F = 143°.

CHAPITRE II

PRÉPARATION DES N'-ARYLPROPYLÈNEDIAMINES



La seule diamine appartenant à cette série qui ait été décrite précédemment est la N'-éthyl N'-phénylpropylènediamine $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{cases}$ qui

a été préparée par Mc Meeking et Stevens [59] par réduction du nitrile correspondant au moyen du sodium, en solution étherée et en présence d'une solution saturée de bicarbonate de potassium. De son côté, en utilisant la méthode de Gabriel, Seitz [59 bis] a bien eu entre les mains la N'-phénylpropylènediamine elle-même, mais en trop petite quantité et à l'état trop impur pour pouvoir la caractériser. C'est seulement en 1940 que j'ai moi-même décrit succinctement la préparation et les propriétés de cette base et de son dérivé *p*-méthoxylé dans une note parue au *Bulletin de la Société chimique de France* [60].

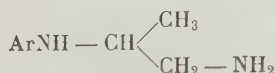
Comme pour les dérivés de l'éthylènediamine et de la triméthylènediamine, les procédés de synthèse sont tout différents suivant qu'il s'agit des bases

primaires $\text{ArNH} - \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{cases}$, secondaires $\text{ArNH} - \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{NHCH}_3 \end{cases}$

ou tertiaires $\text{ArNH} - \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{cases}$. J'étudierai donc séparément ces trois groupes.

I

DIAMINES PRIMAIRES-SECONDAIRES

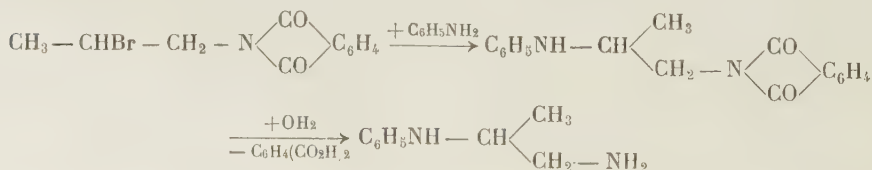


J'ai préparé dans ce groupe la N'-phénylpropylènediamine elle-même et ses isomères optiques, ainsi que ses dérivés méthoxylés et hydroxylés en méta et en para.

La synthèse de la N'-phénylpropylènediamine a été très laborieuse car les méthodes classiques ne donnent que de très mauvais rendements. Afin d'obtenir cette base dans les meilleures conditions possibles, j'ai été conduit à expérimenter successivement les quatre procédés suivants, aucun ne m'ayant donné entière satisfaction : la méthode de Gabriel, la réduction de l'anilino-2 propionitrile, la réduction de l'anilino-2 nitro-1 propane, et l'hydrolyse de l'anilino-2 benzamido-1 propane. J'étudierai séparément chacune de ces quatre méthodes dans les pages qui suivent. Je décrirai ensuite le dédoublement de la N'-phénylpropylènediamine en ses isomères optiques, puis la préparation et les propriétés des N'-*p*- et *m*-méthoxy- et des N'-*p*- et *m*-hydroxy-phénylpropylènediamines, ainsi qu'une tentative de synthèse de l'amino-isopropylamino-8 méthoxy-6 quinoléine que j'ai effectuée dans le but d'étudier les propriétés antipaludiques qu'aurait pu posséder ce composé.

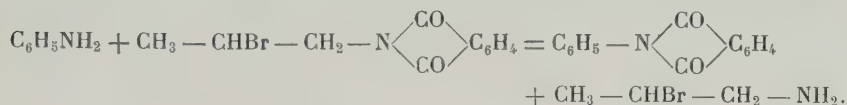
**Préparation du phénylamino-2 amino-1 propane
(N'-phénylpropylènediamine).**

1° *Méthode de Gabriel*. — Cette méthode qui, comme nous l'avons vu, donne de bons résultats lorsqu'il s'agit des éthylènediamines et des triméthylènediamines N-substituées, fournit de très mauvais rendements lorsqu'on tente de l'appliquer à la N'-phénylpropylènediamine. Elle consisterait dans ce cas à traiter le bromo-2 propylphthalimide par l'aniline et à hydrolyser ensuite par l'acide chlorhydrique concentré le composé obtenu :



mais la réaction entre le bromo-2 propylphthalimide et l'aniline ne commence que vers 200°. Or, à cette température, il intervient une réaction secondaire

qui l'emporte de beaucoup sur la première : l'aniline se substitue au radical bromopropyl- pour donner du N-phénylphtalimide ou phtalanile :



C'est ainsi que Seitz [59 *bis*], en chauffant au bain de sable le bromo-2 propylphtalimide et l'aniline, obtient presque exclusivement du phtalanile et seulement une petite quantité d'anilino-2 propylphtalimide impur. $F = 93^\circ$. Celui-ci, traité à 190° par 5 vol. d'acide chlorhydrique concentré, lui donne un chlorhydrate incristallisable, dont il isole une base qui distille à 250° - 260° et qu'il n'a pas caractérisée plus avant, faute d'en avoir une quantité suffisante.

J'ai répété l'essai de Seitz en employant le chloro-2 propylphtalimide et je suis arrivé aux mêmes conclusions que lui : le chloro-2 propylphtalimide ne réagit pas avec l'aniline à 160° , même en présence de poudre de cuivre ou d'iodure de potassium. Par contre, à 200° , on obtient une grande quantité de phtalanile et seulement une très petite proportion d'anilino-2 propylphtalimide.

Pour obtenir le bromo-2 propylphtalimide, j'ai d'abord tenté d'appliquer à ce corps la méthode employée pour préparer le bromo-2 éthylphtalimide (voir p. 11) : j'ai chauffé le phtalimide potassé avec un grand excès de bromure de propylène, au bain d'huile à 190° - 200° , avec agitation mécanique, pendant plusieurs heures. Mais je n'ai obtenu que du phtalimide, sans trace de bromo-2 propylphtalimide.

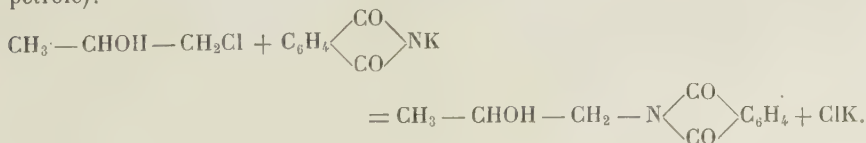
Un essai analogue fait avec du chloro-iodopropane ne m'a pas fourni non plus de chloro-2 propylphtalimide. Celui-ci s'obtient par contre facilement par chloruration de l'hydroxy-2 propylphtalimide par le chlorure de thionyle en présence de pyridine (Darzens [63]), procédé que j'ai préféré à l'emploi du pentachlorure de phosphore utilisé par Gabriel et Ohle [60 *bis*] pour préparer ce corps. Voici comment j'ai opéré :

Je suis parti du propylèneglycol-1-2 que j'ai transformé en chlorhydrine par le vieux procédé d'Oser [61] : on sature le propylèneglycol avec de l'acide chlorhydrique gazeux à 0° , puis on chauffe en tube scellé à 100° pendant quelques heures :



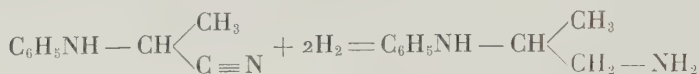
C'est la méthode qui m'a permis d'obtenir le chloropropanol-1-2 (propylène-chlorhydrine) dans les meilleures conditions, l'action du propylène sur une solution aqueuse d'acide hypochloreux (Markownikow [62]), que j'ai utilisée également, ne m'ayant donné que de très mauvais rendements.

Le chloropropanol-1-2 est ensuite chauffé avec du phtalimide potassé à 170° pendant 3 heures (Gabriel et Ohle [60 *bis*]). On obtient ainsi, avec un rendement de 30 o/o seulement par suite de la formation de phtalimide, l'hydroxy-2 propylphtalimide. $F = 86^\circ$ (recr. dans un mélange d'éther acétique et d'éther de pétrole).

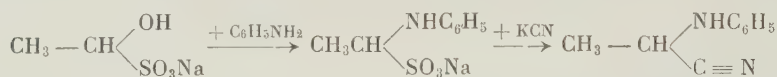


Enfin j'ai effectué ainsi la chloruration de l'hydroxy-2 propylphthalimide : 1 mol. (18 gr.) d'hydroxy-2 propylphthalimide et 1 mol. (7 gr. 5) de pyridine sont mêlées intimement et refroidies dans un mélange réfrigérant. On ajoute goutte à goutte, et en agitant, 1 mol. (10 gr. 5) de chlorure de thionyle. On chauffe ensuite au bain-marie bouillant jusqu'à ce que le dégagement d'anhydride sulfureux ait cessé. On reprend par du chloroforme; on lave la solution chloroformique avec du carbonate de sodium dilué, puis avec de l'acide chlorhydrique dilué; enfin à l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium et on chasse le chloroforme. F = 93° (recr. dans l'alcool abs.). Rendement : 11 gr. = 57 o/o.

2° Réduction de l'anilino-2 propionitrile



Cette méthode est certainement la plus pratique car la synthèse de l'anilino-propionitrile s'effectue avec d'excellents rendements en suivant la technique de Bucherer [64] qui consiste à préparer d'abord une solution aqueuse d'acétaldéhyde-bisulfite de sodium, que l'on combine avec l'aniline : puis la solution d'anilino-éthylsulfonate de sodium ainsi obtenue est traitée par du cyanure de potassium dissous. L'anilinopropionitrile se sépare sous forme d'une huile qui surnage et qui cristallise ensuite.



J'ai tenté de réaliser la réduction de ce composé en employant des réactifs variés qui tous m'ont donné des résultats différents, mais négatifs : l'hydrogène en présence d'oxyde de platine et d'un excès d'anhydride acétique (Reihlen et collaborateurs [65]); l'amalgame d'aluminium en milieu étheré (Bell et Kenyon [77]); le sodium et l'alcool (Gulewitsch [66], Majima [67]) et l'acétate chromeux en présence de potasse caustique (Graf [68]). C'est seulement à la fin de ces essais que j'ai eu à ma disposition un appareil à hydrogénation catalytique sous pression et à température réglable (¹), qui m'a permis de réduire l'anilinopropionitrile en N'-phénylpropylènediamine avec un rendement de l'ordre de 30 o/o en employant le nickel de Raney comme catalyseur et en opérant vers 80°-100° sous une pression initiale de 50 atmosphères. C'est d'ailleurs d'une façon analogue que Münch et Schlichting [25] préparent la N-phényléthylènediamine par réduction de l'anilino-acétonitrile, comme je l'ai déjà signalé dans le chapitre premier (p. 10).

Je décrirai ici rapidement mes essais infructueux, puis, en détail, la méthode qui m'a permis d'obtenir la N'-phénylpropylènediamine.

a) HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE L'ACÉTANILIDOPROPIONITRILE PAR L'OXYDE DE PLATINE EN PRÉSENCE D'ANHYDRIDE ACÉTIQUE. — Cette méthode, que Reihlen et ses collaborateurs ont appliquée avec succès à la réduction de l'acétylamino-2 phényl-2 acétonitrile, ne m'a donné aucun résultat, et j'ai récupéré à la fin de l'opération la matière première.

(¹) Construit par la Société Prolabo.

11 gr. d'acétanilidopropionitrile (préparé par action de l'anhydride acétique sur l'anilinopropionitrile, $F = 88^{\circ}$ (recr. dans l'éther)) sont dissous dans 50 gr. d'anhydride acétique. On ajoute 0 gr. 30 d'oxyde de platine (obtenu suivant la technique décrite dans *Synthèses organiques*, édit. franç., p. 420) et on soumet à l'hydrogénation à la température et à la pression ordinaires ⁽¹⁾. L'hydrogène est absorbé extrêmement lentement : 1.830 cm³ en 17 heures (théorie 2.680 cm³). On filtre; on élimine l'anhydride acétique par agitation avec une solution de carbonate de sodium. Le produit obtenu est constitué uniquement par la matière première inaltérée.

b) RÉDUCTION PAR L'AMALGAME D'ALUMINIUM EN MILIEU ÉTHÉRÉ. — Ce procédé, que j'ai appliqué avec succès, comme nous le verrons, à la réduction de l'anilinonitropropane, ne m'a donné ici aucun résultat. J'ai récupéré la matière première à la fin de l'opération comme dans l'essai précédent.

10 gr. de feuilles d'aluminium sont amalgamés au moyen d'une solution de cyanure de mercure à 2 o/oo en tiédissant au bain-marie. Après deux ou trois lavages à l'eau distillée on verse sur les feuilles d'aluminium 10 gr. d'anilinopropionitrile dissous dans suffisamment d'éther pour baigner entièrement le métal. On adapte un réfrigérant à reflux; on ajoute un peu d'eau et on porte au bain-marie pendant deux heures. On essore et on lave soigneusement l'alumine à l'éther. Les solutions éthérées sont réunies, séchées et évaporées. Le résidu pèse 9 gr. et est identique à la matière première.

c) RÉDUCTION PAR LE SODIUM ET L'ALCOOL. — Cette méthode classique de réduction des nitriles ne m'a donné comme produit final que de la N-éthylaniline. Le radical —CN est éliminé, fait observé déjà par Gulewitsch [66] dans

des cas analogues : $C_6H_5NH-CH \begin{smallmatrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow CN \end{smallmatrix} + H_2 \rightarrow C_6H_5NH-CH_2-CH_3 + CNH.$

7 gr. 3 d'anilinopropionitrile sont dissous dans 100 cm³ d'alcool absolu. On porte à l'ébullition et on ajoute rapidement 5 gr. de sodium en petits fragments. On fait bouillir encore une heure. Après avoir évaporé l'alcool, on reprend avec précaution par l'acide chlorhydrique dilué; on lave avec un peu d'éther, puis on libère les produits basiques, et enfin on les transforme en chlorhydrates par neutralisation en présence d'hélianthine. Le chlorhydrate obtenu, après avoir été recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther, fond à 171°. Il est identique au chlorhydrate d'éthylaniline.

Analyse. — Calc. pour $C_8H_{12}NCl$: Cl, 22,6. Tr. : Cl, 22,3 o/o.

d) RÉDUCTION PAR L'ACÉTATE CHROMEUX. — Ce réducteur puissant, avec lequel Graf [68] a réduit divers nitriles difficilement réductibles tels que l' α -cyanopyridine, et dont l'emploi n'est sans doute pas suffisamment répandu, a coupé la molécule : je n'ai retrouvé dans les produits de la réaction que de l'aniline, le reste de la molécule étant sans doute transformé en propylamine très volatile, qui s'est trouvée éliminée après la réaction en même temps que l'alcool employé comme solvant :

⁽¹⁾ Reihlen opère à 60°. J'ai dû demeurer à la température ordinaire, n'ayant pas alors à ma disposition d'appareil à hydrogénation permettant d'élever la température.



L'acétate chromeux a été préparé suivant les indications et au moyen de l'appareillage décrits dans *Inorganic Syntheses* (vol. I, p. 122) ⁽¹⁾.

Je suis parti de 60 gr. de sesquichlorure de chrome hydraté. Après lavage de l'acétate chromeux à l'eau, puis à l'alcool, on remplace la bombe d'azote par une bombe d'hydrogène, on adapte un réfrigérant à reflux sur le ballon contenant l'acétate chromeux, à la place de l'agitateur-filtre, et on verse par l'ampoule à brome une solution de 11 gr. d'anilinopropionitrile dans 150 cm³ d'alcool absolu. On chauffe à l'ébullition au bain-marie et on introduit, goutte à goutte, par l'ampoule à brome, en agitant en même temps le ballon, une solution de 35 gr. de potasse caustique solide dans très peu d'eau. Le précipité rouge d'acétate chromeux se transforme pendant ce temps en hydrate chromique vert. On essore le précipité, puis on le lave avec de l'alcool. Les solutions alcooliques sont distillées dans le vide au bain-marie; le résidu aqueux est extrait à l'éther et les solutions étherées sont séchées et évaporées. Le résidu ne contient pas de base forte. En effet, si on ajoute une goutte d'*o*-crésolsulfonephthaléine, celle-ci vire du pourpre au jaune après l'addition d'une goutte d'acide chlorhydrique N, alors que si l'on est en présence d'une base forte telle que la phénylpropylènediamine ce virage ne s'effectue que lorsque la fonction aminée aliphatique a été entièrement neutralisée. On neutralise en présence d'hélianthine, ce qui exige environ 20 cm³ d'acide chlorhydrique N. La solution aqueuse est lavée avec de l'éther (A), puis évaporée à sec dans le vide. Le chlorhydrate obtenu est recrystallisé dans l'alcool. F = 193°. L'acétylation par l'anhydride acétique donne un produit blanc qui, recrystallisé dans l'eau, fond à 115°. C'est de l'acétanilide. La base obtenue est donc de l'aniline.

J'ai distillé les produits neutres contenus dans la solution étherée (A). Une portion bout vers 75°-80° sous 18 mm, et une autre bout très haut (au-dessus de 200° sous 18 mm.). Je n'ai pu caractériser aucune de ces deux fractions.

e) RÉDUCTION CATALYTIQUE EN PRÉSENCE DE NICKEL DE RANEY. — Ce procédé, comme je l'ai déjà indiqué, m'a permis d'obtenir la N'-phénylpropylènediamine avec un rendement de 30 o/o, le reste de la molécule subissant une réduction plus poussée qui conduit à la formation d'aniline et de *n*-propylamine, comme avec l'acétate chromeux.

J'ai préparé le nickel de Raney en suivant la technique décrite par R. Paul [69] [70]. J'ai employé 30 gr. d'alliage nickel-aluminium à 30 o/o de nickel. On introduit dans l'appareil à hydrogénation catalytique 25 gr. d'anilinopropionitrile dissous dans 250 cm³ d'alcool, puis le catalyseur. On fait arriver l'hydrogène sous une pression de 50 kgr., on chauffe vers 90° et on agite pendant 3 heures. Au bout de ce temps on ouvre l'appareil, on essore le catalyseur et on le lave avec un peu d'alcool (Il faut garder continuellement le catalyseur sous une couche d'alcool car il s'enflamme aussitôt qu'il se trouve au contact de l'air). Le solvant est chassé dans le vide. L'alcool ainsi distillé est fortement alcalin, fume au contact des vapeurs d'acide chlorhydrique et possède une odeur ammoniacale (Il contient fort probablement de la *n*-propylamine). Le résidu est neutralisé par l'acide chlorhydrique N en présence d'*o*-crésolsulfonephthaléine (virage du pourpre au jaune). On lave à l'éther (a). La solution aqueuse ainsi débarrassée des

(1) Mc Graw Hill, édit., New-York (1939).

bases faibles est alcalinisée par la soude et extraite aussitôt à l'éther. Il faut opérer rapidement et employer la lessive de soude et non la solution de carbonate de sodium. Si l'on n'observe pas ces précautions, il se forme très facilement l'hydrate de la base qu'il est très difficile d'isoler d'abord, de dissocier ensuite. Les solutions éthérées sont séchées sur de la potasse solide, puis évaporées. On distille le résidu sous pression réduite. La majeure partie du produit est constituée par du *phénylamino-2 amino-1 propane* (N'-phénylpropylènediamine). $Eb_{19\text{ mm.}} = 145^\circ$ (Rendement 8 gr.).

Analyse. — Calc. pour $C_9H_{11}N_2$: N, 18,65. Tr. : N, 18,34 o/o.

Réfraction moléculaire :

$$\begin{aligned} \text{PM} &= 150,125; & \eta_D^{23} &= 1,569; & d_{23} &= 1,0200 \\ \text{RM} &= 48,22; & \text{Calc.} & 48,41. \end{aligned}$$

Monochlorhydrate F = 168° (recr. dans la méthyléthylcétone additionnée de très peu d'alcool).

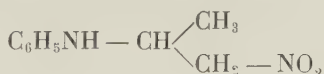
Analyse. — Calc. pour $C_9H_{10}N_2Cl$: N, 15,01; Cl, 18,99. Tr. : N, 14,89; Cl, 19,42 o/o.

Dichlorhydrate F = 206° (recr. dans l'alcool abs.).

Analyse. — Calc. pour $C_9H_{10}N_2Cl_2$: N, 12,55; Cl, 31,78. Tr. : N, 12,51; Cl, 31,93 o/o.

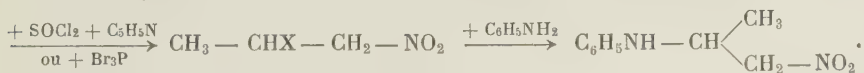
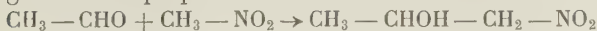
Les bases faibles contenues dans la solution éthérée (a) sont constituées par de l'aniline.

3° Préparation et réduction de l'anilino-2 nitro-1 propane

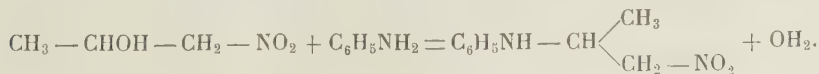


J'ai obtenu également la N'-phénylpropylènediamine par ce procédé, mais le rendement final à partir de la matière première, qui est le nitrométhane, n'est que de 6 à 8 o/o.

Pour obtenir l'anilino-2 nitropropane j'ai utilisé en premier lieu la suite de réactions suivantes (*Méthode A*) : On fait d'abord la synthèse du nitropropanol-1-2 à partir de l'acétaldéhyde et du nitrométhane. Puis on remplace l'hydroxyle alcoolique par un atome d'halogène au moyen du tribromure de phosphore, ou du chlorure de thionyle en présence de pyridine. Enfin l'halogéno-2 nitropropane obtenu est mis en contact avec l'aniline.



Je me suis aperçu ensuite que le nitropropanol-1-2 réagissait directement avec l'aniline, en présence d'un déshydratant faible tel que le carbonate de potassium anhydre, en donnant l'anilino-2 nitropropane (*Méthode B*).



Je décrirai ci-après ces différentes réactions, puis la réduction de l'anilino-2 nitropropane. J'ai effectué celle-ci successivement, après un essai infructueux de réduction catalytique, au moyen de deux réducteurs différents : la poudre de zinc cuivrée et l'amalgame d'aluminium, qui tous deux m'ont permis d'obtenir la N'-phénylpropylènediamine.

Méthode A. Action d'un halogénonitropropane sur l'aniline. — SYNTHÈSE DU NITROPROPANOL-1-2. — J'ai suivi pour cette préparation la technique de Henry [71] perfectionnée par P. Staub [72], puis par Vanderbilt et Hass [73]. On obtient le nitropropanol-1-2 avec environ 60 o/o de rendement ($E_{b_{13\text{ mm.}}} = 93^{\circ}\text{-}95^{\circ}$).

CHLORURATION OU BROMURATION DU NITROPROPANOL-1-2. — Henry et ses élèves ont préparé de nombreuses chloronitroparaflines [71][75] en traitant les nitroalcools par le pentachlorure de phosphore, mais ils ont toujours obtenu de très mauvais rendements. J'ai d'abord tenté d'effectuer cette chloruration en solution étherée par l'acide chlorhydrique gazeux en présence de sulfate de sodium anhydre (Klages [74]), mais cette méthode ne m'a donné aucun résultat, et j'ai alors employé le chlorure de thionyle en présence de pyridine (Darzens [63]) :

1 mol. (21 gr.) de nitropropanol-1-2 et 1 mol. (16 gr.) de pyridine sont dissoutes dans 50 cm³ de chloroforme et on ajoute, goutte à goutte, en agitant et en refroidissant dans un mélange réfrigérant, 1 mol. (27 gr.) de chlorure de thionyle dissoute dans 25 cm³ de chloroforme. On distille ensuite le chloroforme au bain-marie sous un léger vide (300 mm. de Hg). Il se dégage en même temps de l'anhydride sulfureux. Lorsque la plus grande partie du chloroforme est chassée, on refroidit et on reprend par de l'eau et de l'éther. On lave la couche étherée avec une solution diluée de carbonate de sodium, puis avec de l'acide chlorhydrique dilué, enfin avec de l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre et on distille l'éther. On fractionne ensuite dans le vide. $E_{b_{14\text{ mm.}}} = 74^{\circ}$ (Rendement 7 gr.). C'est un liquide lourd, lacrymogène, légèrement coloré en jaune, se décomposant partiellement à la distillation. Il est d'ailleurs inutile de le distiller pour la réaction subséquente avec l'aniline.

Cette chloruration ayant donné de mauvais rendements j'ai tenté de préparer le dérivé bromé au moyen du tribromure de phosphore. J'ai employé pour cette préparation la technique décrite dans *Organic Syntheses* (13, p. 20); cependant, après l'addition (au-dessous de 0°) du tribromure de phosphore, j'ai dû maintenir le ballon dans un bain d'eau froide, car si on laisse la température monter spontanément il se produit une décomposition violente, avec dégagement d'une grande quantité de vapeurs d'acide bromhydrique. J'ai ensuite repris, en refroidissant, par de l'eau et de l'éther. La couche étherée est lavée à l'eau, puis séchée sur du sulfate de sodium anhydre et distillée. On obtient, après fractionnement, environ 6 gr. de bromo-2 nitropropane (à partir de 21 gr. de nitropropanol-1-2). $E_{b_{18\text{ mm.}}} = 83^{\circ}\text{-}85^{\circ}$. Ce dérivé présente les mêmes caractères que le chloro-2 nitropropane et se

décompose encore plus facilement à la distillation. Aussi l'ai-je employé à l'état brut pour la réaction avec l'aniline.

ACTION DE L'HALOGENO-2 NITRO-1 PROPANE SUR L'ANILINE. — Personne jusqu'ici n'avait songé, semble-t-il, à utiliser la grande réactivité des halogéno-nitroparaffines. La réaction de l'aniline avec ces composés est en effet très vive. Voici comment j'ai opéré.

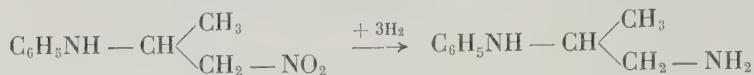
On mélange avec précaution, en refroidissant dans la glace, 37 gr. (2 mol.) d'aniline avec l'halogéno-2 nitropropane brut provenant d'une des deux réactions précédentes, effectuée sur 21 gr. de nitropropanol-1-2. Le mélange s'échauffe très rapidement, surtout avec le dérivé bromé, et des cristaux envahissent la masse. Après une demi-heure de repos on reprend par l'eau et l'éther. Pour isoler l'anilino-2 nitropropane, j'utilise la double propriété de son chlorhydrate d'être entièrement dissocié par l'eau pure, mais de cristalliser en milieu acide suffisamment concentré : après évaporation de l'éther, je neutralise exactement l'excès d'aniline par l'acide chlorhydrique N en présence d'hélianthine (soit par exemple 250 cm³ d'HCl employés). On extrait plusieurs fois à l'éther : la base nitrée passe en solution éthérée. Après évaporation de l'éther, on reprend alors par un léger excès d'acide chlorhydrique 5N, calculé en admettant que toute l'aniline qui n'est pas restée en excès s'est transformée en anilino-2 nitropropane. Dans l'exemple présent cette quantité calculée est de 15 cm³ d'acide chlorhydrique 5N : on emploiera 16-17 cm³. Le chlorhydrate de l'anilino-2 nitropropane cristallise. Après quelques heures de repos on l'essore et on le recristallise dans l'alcool. F = 141° (Rendement = 10 gr. environ).

Analyse. — Calc. pour C₉H₁₃O₂N₂Cl : N, 12,93; Cl, 16,36. Tr. : N, 12,81; Cl, 16,23 o/o.

Ce sel se présente sous la forme d'aiguilles blanches. Si on le met en suspension dans l'eau, il commence par se dissoudre partiellement, mais il se dissocie et la base se sépare aussitôt sous forme d'une huile dense, légèrement colorée en jaune. J'ai essayé de distiller celle-ci dans le vide mais elle se décompose à la distillation.

Méthode B. Action du nitropropanol-1-2 sur l'aniline en présence de carbonate de potassium. — J'ai laissé en contact à froid 10 gr. 5 de nitropropanol-1-2 avec 9 gr. 3 d'aniline pendant 1 mois. Le mélange n'a pas changé d'aspect. Mais si l'on ajoute à ce même mélange un peu de carbonate de potassium anhydre, il se sépare peu à peu une couche aqueuse. J'ai repris au bout de 3 jours de contact par de l'eau et de l'éther, puis j'ai évaporé la solution éthérée. Le résidu a été repris par 25 cm³ d'HCl 5N et laissé au repos à froid pendant 48 heures. Au bout de ce temps il s'est déposé des cristaux blancs que j'ai lavés avec un peu d'acétone (2 gr.). Ce sel est identique au chlorhydrate obtenu dans la préparation précédente.

Réduction de l'anilino-2 nitropropane



a) ESSAI DE RÉDUCTION CATALYTIQUE.

2 gr. de chlorhydrate d'anilino-2 nitro-1 propane sont dissous dans l'alcool dilué. On ajoute 0 gr. 30 d'oxyde de platine et on agite en atmosphère d'hydrogène. La quantité théorique d'hydrogène (680 cm³) est absorbée en une dizaine d'heures. Au bout de ce temps on filtre et on évapore à sec dans le vide. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'alcool et de méthyléthylcétone. F = 250° environ. Je n'ai pas pu caractériser ce chlorhydrate en raison de la très petite quantité de produit dont je disposais.

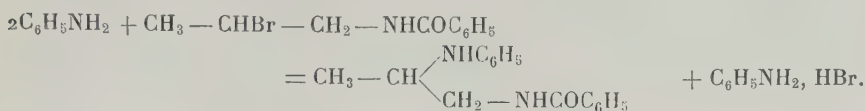
b) RÉDUCTION PAR LA POUDRE DE ZINC CUIVRÉE. — J'ai suivi la technique de Mannich et Walther [76]. La poudre de zinc cuivrée s'obtient ainsi : On dissout 8 gr. de sulfate de cuivre cristallisé dans 200 cm³ d'eau distillée. Après avoir ajouté en une fois 10 gr. de poudre de zinc, on lave plusieurs fois le zinc cuivré par décantation avec de l'eau distillée et on essore.

D'autre part, on mélange 3 gr. de chlorhydrate d'anilino-2 nitropropane avec un excès de soude diluée et on extrait à l'éther. La solution étherée est séchée et évaporée. La base ainsi obtenue est dissoute dans 15 cm³ d'acide formique à 85 o/o. On refroidit dans un mélange réfrigérant et on ajoute, par petites portions, 6 gr. de poudre de zinc cuivrée préparée ainsi que je viens de le décrire. Après 1 heure de repos on ajoute de l'eau et on filtre. La solution aqueuse est alcalinisée par de la lessive de soude, puis extraite à l'éther. Les solutions étherées sont séchées sur de la potasse solide, puis évaporées. La base est alors neutralisée exactement à la touche sur du papier de tournesol par l'acide chlorhydrique N. On lave avec un peu d'éther ; on décolore avec du noir animal et on filtre. La solution aqueuse évaporée à sec dans le vide fournit un chlorhydrate qui est identique au monochlorhydrate de la N'-phénylpropylènediamine obtenue par réduction de l'anilinopropionitrile.

c) RÉDUCTION PAR L'AMALGAME D'ALUMINIUM EN MILIEU ÉTHÉRÉ [77]. — Ce procédé a été employé par Cerf de Mauny [78] [79] dans des cas très voisins (réduction d'amines aliphatiques α -nitrées) et il m'a donné de bons résultats : 7 gr. de chlorhydrate d'anilino-2 nitropropane sont mélangés avec un excès de soude diluée et on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée deux ou trois fois à l'eau, puis versée sur 6 gr. de feuilles d'aluminium, amalgamées comme je l'ai décrit page 37. On laisse la réduction se poursuivre pendant 12 heures, à la température ordinaire. Après essorage de l'alumine on sèche la solution étherée et on distille l'éther. Le résidu est transformé en monochlorhydrate de la même façon que dans l'essai précédent.

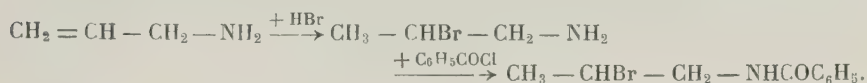
4° Préparation et hydrolyse de l'anilino-2 benzamido-1 propane ou N=benzoyl N'-phénylpropylènediamine. — Contrairement au bromo-2 propylphthalimide, le bromo-2 propylbenzamide réagit normalement avec l'ani-

line, au bain-marie, ainsi que l'ont montré Gabriel et Stelzner [24], pour donner la N-benzoyl N'-phénylpropylènediamine :

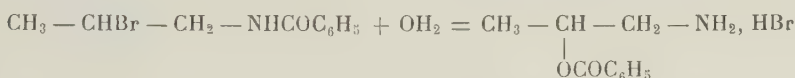


Ces auteurs sont restés à ce stade et n'ont pas hydrolysé la fonction benzoylée. J'ai effectué cette hydrolyse par l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition, et j'ai ainsi obtenu la N'-phénylpropylènediamine, identique à celle obtenue par les deux méthodes précédentes.

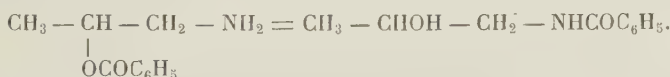
Hirsch [80] prépare le bromo-2 propylbenzamide par benzoylation de la bromo-2 propylamine par le chlorure de benzoyle en présence de soude diluée (Schotten-Baumann), la bromopropylamine étant préparée en chauffant en tube scellé à 100° une solution concentrée de bromhydrate d'allylamine, saturée à 0° par de l'acide bromhydrique gazeux (Gabriel [81] [82]).



J'ai répété ces opérations mais la benzoylation m'a donné de mauvais rendements, le bromo-2 propylbenzamide se transformant très facilement en milieu aqueux en *bromhydrate de l'ester benzoïque de l'aminopropanol-1-2* (F = 132°), ainsi que l'avaient observé Gabriel et Heymann [83].

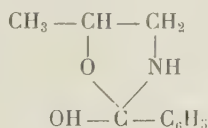


Ce bromhydrate est très stable, mais si on libère la base par alcalinisation cette base se transforme en peu de temps en un produit solide, cristallisé, qui ne possède plus de propriétés basiques, et qui est le *benzamidopropanol-1-2* (F = 94°).

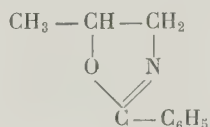


C'est d'ailleurs un fait général que les esters des α -amino-alcools ou des *o*-aminophénols dans lesquels la fonction aminée est primaire ou secondaire ne sont stables que sous forme de sels et qu'ils se transposent plus ou moins rapidement, dès qu'ils sont à l'état de base libre, en amides-alcools ou amides-phénols. La transformation inverse (amide-alcool $\rightarrow$ sel de l'ester de l'amin-alcool) ne s'effectue que sous l'action de réactifs puissants tels que l'acide chlorhydrique concentré.

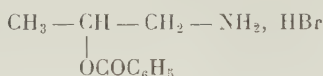
On a proposé de nombreuses explications de ces phénomènes. Certains auteurs admettent l'existence d'une forme cyclique telle que :



qui serait tautomère avec la forme stable $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{NHCOC}_6\text{H}_5$ (Ransom [84], Titherley et collaborateurs [85]), mais on n'a jamais pu mettre en évidence d'une façon certaine la présence de tels composés cycliques. Par contre il se forme effectivement dans certaines conditions, avec perte d'une molécule d'eau, des bases cycliques ayant la formule d'une oxazoline. Ainsi, dans le cas qui nous occupe, si l'on traite le bromo-2 propylbenzamide par la soude à chaud, il se fait la *méthyl-5 phényl-2 oxazoline* :



liquide très fluide, à odeur persillée. $\text{Eb}_{24}^{\text{mm.}} = 134^{\circ} - 137^{\circ}$; $n_D^{23} = 1,546$; $d_{23} = 1,0715$. Cette base, traitée par 1 mol. d'acide bromhydrique, fournit le bromhydrate de l'ester benzoïque de l'aminopropanol-1-2 :

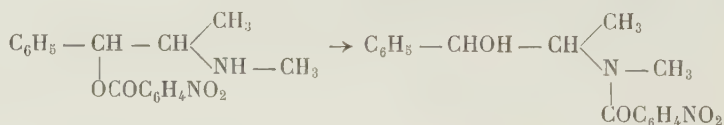


($F = 132^{\circ}$). Il y aurait, d'après certains auteurs, formation intermédiaire de telles oxazolines au cours de toutes les transpositions d'esters d'amino-alcools en amides-alcools (Böttcher [86], Auwers [87] [88]), mais une objection sérieuse s'oppose à cette explication, c'est que cette même transposition se produit également dans les cas où l'azote est substitué et où par conséquent la formation d'oxazoline n'est pas possible. Il en est ainsi par exemple pour les

esters acétiques d' α -hydroxyhydroxylamines $\text{Ar} - \text{CH} - \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NHOH} \end{array}$ qui se

transforment en dérivés N-acétylés $\text{Ar} - \text{CHOH} - \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} - \text{OH} \end{array}$ dès qu'ils

sont libérés de leurs sels (Bruckner [89]) ou bien encore pour les esters des éphédrines (Kanao [90]) :



L'interprétation la plus simple de ces transpositions réside sans doute dans la plus grande affinité du radical acidoyle $\text{R} - \text{CO} -$ pour le groupe $-\text{NH}_2$ que pour le groupe $-\text{OH}$, d'une part, et dans la plus grande affinité du groupe $-\text{NH}_2$ pour les acides forts que pour le radical acidoyle $\text{R} - \text{CO} -$, d'autre part. Le radical $\text{R} - \text{CO} -$ subirait une simple migration intramoléculaire (Bruckner [89], Einhorn [91]).

Nous verrons un autre exemple de réactions analogues dans le chapitre III,

**Dédoublément du phénylamino-2 amino-1
propane en ses isomères optiques.**

J'ai effectué ce dédoublément au moyen des acides tartriques actifs. Le *l*-bitartrate de la base lévogyre, d'une part, et le *d*-bitartrate de la base dextrogyre, d'autre part, cristallisent très bien dans l'eau et sont optiquement purs après deux ou trois recrystallisations.

On pèse exactement 10 gr. de N'-phénylpropylènediamine (PM = 150) et 10 gr. d'acide tartrique lévogyre (PM = 150) que l'on dissout dans environ 25 cm³ d'eau distillée à l'ébullition. On filtre à chaud. Après avoir abandonné le tout au frais pendant une nuit, on essore les cristaux (en conservant soigneusement les eaux-mères afin d'en isoler la base dextrogyre) et on les sèche à l'exsiccateur. Sur les 9 gr. 918 obtenus, 0 gr. 2294 sont prélevés pour l'examen polarimétrique et dissous dans ce but dans 5 cm³ d'eau distillée. La déviation à 20° dans un tube de 10 cm. pour la raie D du sodium est égale à $\alpha = -1^{\circ}80$, d'où $[\alpha]_D^{20} = -39^{\circ}2$. On recrystallise ce *l*-bitartrate plusieurs fois dans un petit volume d'eau distillée. Chaque fois on en prélève une portion que l'on sèche soigneusement, que l'on pèse exactement et que l'on dissout dans 5 cm³ d'eau pour l'examen au polarimètre en tube de 10 cm. à 20° (raie D du sodium).

1^{re} recrystallisation : 7 gr. 490.

Prélèvement 0 gr. 2220; $\alpha = -2^{\circ}10$; $[\alpha]_D^{20} = -47^{\circ}3$.

2^e recrystallisation : 6 gr. 483.

Prélèvement 0 gr. 2130; $\alpha = -2^{\circ}15$; $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}5$.

3^e recrystallisation : 5 gr. 177.

Prélèvement 0 gr. 2572; $\alpha = -2^{\circ}60$; $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}5$.

Le pouvoir rotatoire ne change plus : j'admets que j'ai obtenu le *l*-bitartrate de la base lévogyre.

Ce tartrate contient 1 mol. d'eau de cristallisation. En effet :

Une prise d'essai de 0 gr. 2595, après un séjour de 24 heures à 110° perd 0 gr. 0153, soit 5.9 o/o de son poids. Calc. pour C₄H₆O₆, C₉H₁₄N₂, OH₂ soit C₁₃H₂₂O₇N₂ : OH₂ 0/o = 5,66.

Il fond dans son eau de cristallisation à partir de 100°. Anhydre, il fond à 145°.

Analyse du sel hydraté. — Calc. pour C₁₃H₂₂O₇N₂ : N, 8,800. Tr. : N, 8,716 o/o.

J'ai transformé ce sel en monochlorhydrate en libérant la base par la soude, extrayant à l'éther et neutralisant exactement le résidu de l'évaporation de l'éther par l'acide chlorhydrique N en présence de tournesol. On filtre avec du noir animal ; on évapore à sec dans le vide. Ce sel est recrystallisé dans la méthyléthylcétone, additionnée de quelques gouttes d'alcool absolu.

Prélèvement : 0 gr. 1259, dissous dans 5 cm³ d'eau comme plus haut.
 $\alpha = -1.055$; $[\alpha]_D^{20} = -61.5$ pour ClH, C₉H₁₄N₂; soit $[\alpha]_D^{20} = -76.5$ pour la base C₉H₁₄N₂.

La base dextrogyre a été isolée des eaux-mères de la première cristallisation du *l*-bitartrate de la façon suivante. Ces eaux-mères sont alcalinisées par la soude; on extrait la base à l'éther. La solution étherée est soigneusement séchée sur de la potasse solide, filtrée et évaporée dans un petit ballon taré, les dernières traces d'éther étant chassées dans le vide. On n'a obtenu ainsi que 3 gr. 614 de base au lieu de 5 gr., probablement parce qu'une partie s'est transformée en hydrate soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther. On ajoute 3 gr. 614 d'acide tartrique dextrogyre et on dissout à l'ébullition dans 15 cm³ d'eau environ. On filtre et on laisse cristalliser. Les cristaux sont essorés et séchés. On obtient 5 gr. 465.

Examen polarimétrique (dans les mêmes conditions que plus haut) :

Prélèvement 0 gr. 2550; $\alpha = +2.055$; $[\alpha]_D^{20} = +50.0$.

1^{re} recristallisation dans l'eau : 4 gr. 131.

Prélèvement 0 gr. 2082; $\alpha = +2.010$; $[\alpha]_D^{20} = +50.4$.

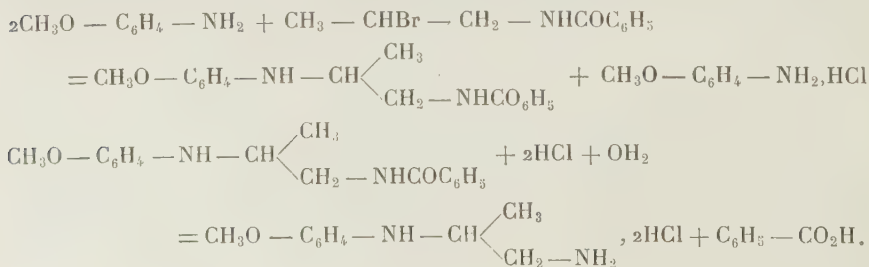
On obtient ainsi le *d*-bitartrate de la N'-phénylpropylènediamine dextrogyre; il présente les mêmes caractères que son isomère. On le transforme en monochlorhydrate, exactement de la même façon.

Examen polarimétrique :

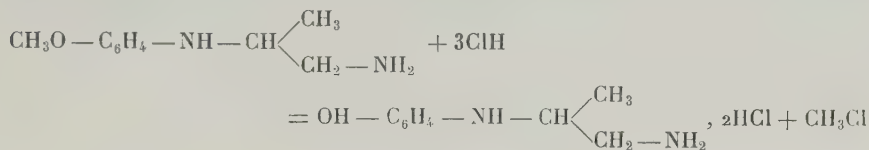
Prélèvement 0 gr. 1416; $\alpha = +1.75$; $[\alpha]_D^{20} = +61.8$ pour ClH, C₉H₁₄N₂; soit $[\alpha]_D^{20} = +76.8$ pour la base C₉H₁₄N₂.

Préparation des dérivés méthoxylés et hydroxylés du phénylamino-2 amino-1 propane.

J'ai préparé les *p*- et *m*-méthoxyphénylamino-2 amino-1 propanes en appliquant la quatrième des méthodes précédentes aux *p*- et *m*-anisidines, c'est-à-dire par action, sur ces bases, du chloro-2 propylbenzamide, et hydrolyse subséquente, par 10 vol. d'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition, du dérivé benzoylé obtenu (p. 46).



L'hydrolyse par 3 vol. d'acide chlorhydrique concentré à 130°, soit des dérivés benzoylés, soit des diamines méthoxylées elles-mêmes, m'a conduit aux diamines phénoliques.



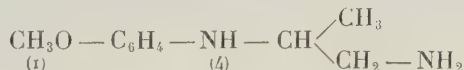
p-méthoxyphénylamino-2 benzamido-1 propane



On chauffe 1 mol. (10 gr.) de chloro-2 propylbenzamide avec 2 mol. (13 gr.) de *p*-anisidine au bain-marie bouillant pendant 2 heures. On reprend par l'eau et un peu d'éther. L'anisidino-2 propyl benzamide cristallise rapidement dans la solution étherée sur les parois du flacon. On l'isole et on le recristallise dans le tétrachlorure de carbone. F = 115° (rendement 10 gr.).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$: N, 9,853. Tr. : N, 9,795 o/o.

p-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-2 AMINO-1 PROPANE



F = 110° (recr. dans très peu d'éther acétique).

Monochlorhydrate F = 172° (recr. dans la méthyléthylcétone additionnée de quelques gouttes d'alcool abs.). Aiguilles.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{Cl}$: Cl, 16,36. Tr. : Cl, 16,66 o/o.

Dichlorhydrate F = 188° (recr. dans très peu d'alcool abs. ou dans l'alcool *n*-butylique).

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: N, 11,07 ; Cl, 28,01. Tr. : N, 11,080 ; Cl, 28,50 o/o.

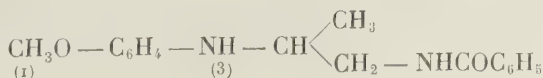
p-HYDROXYPHÉNYLAMINO-2 AMINO-1 PROPANE



Dichlorhydrate F = 206° (recr. dans l'alcool abs.) (contient de l'alcool de cristallisation).

Analyse (après dessic. dans le vide à 100°). — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: N, 11,71 ; Cl, 29,65. Tr. : N, 11,64 ; Cl, 29,38 o/o.

m-méthoxyphénylamino-2 benzamido-1 propane



On chauffe 13 gr. de *m*-anisidine et 10 gr. de chloro-2 propylbenzamide au bain-marie bouillant pendant 2 heures. On reprend ensuite par l'eau et l'éther. La solution étherée est séchée et évaporée. Le résidu, laissé dans une capsule pendant une nuit à 0°, cristallise. $F = 87^\circ$ (recr. dans le toluène ou dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole) (rendement 7 gr.).

Analyse. — Calc. pour $C_{17}H_{20}O_2N_2$: N, 9,853. Tr. : N, 9,770 o/o.

m-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-2 AMINO-1 PROPANE



$Eb_{17 \text{ mm.}} = 182^\circ$.

Monochlorhydrate $F = 157^\circ$ (recr. dans la méthyléthylcétone additionnée de quelques gouttes d'alcool abs.). Aiguilles.

Analyse. — Calc. pour $C_{10}H_{17}ON_2Cl$: N, 12,93 ; Cl, 16,36 Tr. : N, 13,02 ; Cl, 16,26 o/o.

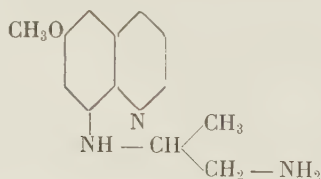
m HYDROXYPHÉNYLAMINO-2 AMINO-1 PROPANE



Dichlorhydrate $F = 210^\circ - 212^\circ$ (recr. dans l'alcool additionné de très peu d'eau).

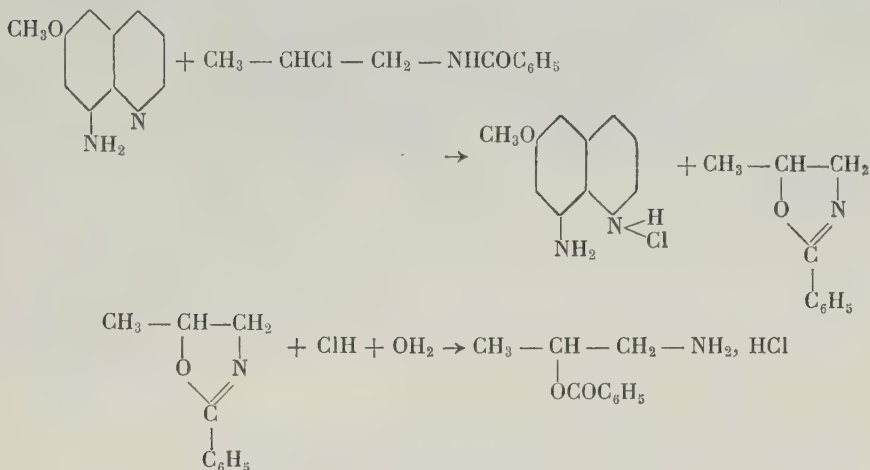
Analyse. — Calc. pour $C_9H_{16}ON_2Cl_2$: N, 11,715 ; Cl, 29,65. Tr. : N, 11,65 ; Cl, 29,38 o/o.

Essai de synthèse de l'amino-isopropylamino-8 méthoxy-6 quinoléine

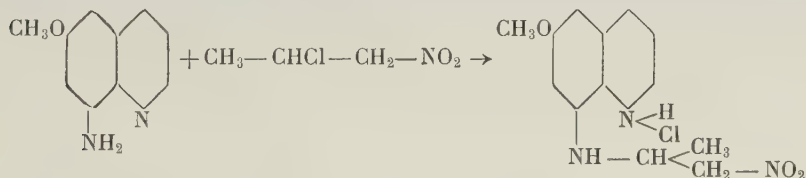


J'ai tenté de préparer ce dérivé (dont il aurait été intéressant d'étudier les propriétés antipaludiques) en utilisant, à partir de l'amino-8 méthoxy-6 quinoléine, les troisième et quatrième méthodes employées pour la synthèse de la *N'*-phénylpropylènediamine (p. 39 et 42). Mais aucun de ces deux procédés ne m'a permis d'atteindre ce but. En effet, d'une part l'action du chloro-2 propylbenzamide (5 gr.) sur l'amino-8 méthoxy-6 quinoléine (9 gr.) au bain-marie bouillant m'a fourni exclusivement, après traitement par l'acide chlorhydrique dilué, le chlorhydrate de l'ester benzoïque de l'amino-propanol-1-2, $F = 134^\circ$ (5 gr.) et le chlorhydrate de l'aminométhoxyquinoléine, $F = 222^\circ$ (8 gr.). Le noyau quinoléine semble agir dans cette réaction

comme une base forte et enlever 1 mol. d'acide chlorhydrique au chloro-2 propylbenzamide, pour donner sans doute intermédiairement la méthyl-5 phényl-2 oxazoline qui, sous l'action de l'acide chlorhydrique, se transforme en chlorhydrate de l'ester benzoïque de l'aminopropanol-1-2 :



D'autre part l'action du chloro-2 nitro-1 propane sur l'amino-8 méthoxy-6 quinoléine m'a bien donné la nitro-isopropylamino 8 méthoxy-6 quinoléine



mais il ne m'a pas été possible de réduire ensuite ce dérivé nitré par l'amalgame d'aluminium. Voici la description de ces essais.

PRÉPARATION DE LA NITRO-ISOPROPYLAMINO-8 MÉTHOXY-6 QUINOLÉINE. — On mélange 9 gr. de chloro-2 nitro-1 propane avec 12 gr. d'amino-8 méthoxy-6 quinoléine pulvérisée. Le mélange s'échauffe progressivement en se colorant fortement en rouge foncé. On refroidit sous un courant d'eau froide. Au bout de deux heures on reprend par l'eau et l'éther. La solution étherée est évaporée et le résidu est redissous dans un mélange de 20 cm³ d'acide chlorhydrique 5N et de 100 cm³ d'alcool. Le chlorhydrate du dérivé nitré cristallise. On l'essore après une heure de repos et on le lave avec un peu d'alcool et d'éther. Cristaux jaunes. F = 166° (déc.) (Rendement = 4 gr.).

Analyse. — Calc. pour C₁₃H₁₆O₃N₃Cl : N, 14,114 ; Cl, 11,91. Tr. : N, 14,163 ; Cl, 12,04 0/0.

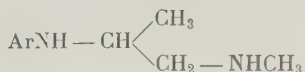
ESSAI DE RÉDUCTION.

6 gr. de chlorhydrate du dérivé nitré précédent sont traités par un excès de soude diluée et on extrait avec de l'éther la base ainsi libérée. On verse cette solution étherée sur 3 gr. de feuilles d'aluminium, amalgamées comme je l'ai

décrit p. 37. On laisse la réaction se poursuivre pendant 24 heures. Au bout de ce temps on essore et on lave à l'éther. Les solutions étherées sont séchées et évaporées. Le résidu ne contient pas d'amines fortes et présente tous les caractères de la matière première.

II

DIAMINES BI-SECONDAIRES

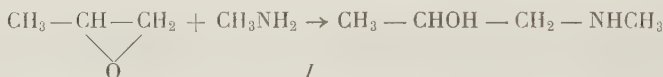


Je ne décrirai dans cette série que le terme le plus simple, c'est-à-dire le

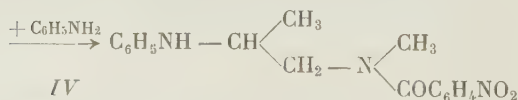
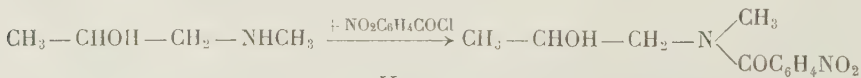


Je l'ai préparé (à l'état de monochlorhydrate) par une suite de réactions semblable à celle que j'ai utilisée pour obtenir la N'-phénylpropylènediamine (quatrième méthode, page 42).

L'oxyde de propylène réagit avec la monométhylamine en solution aqueuse de la même façon qu'avec l'ammoniaque en fournissant le méthylamino-1 propanol-2.



La benzoylation de cet amino-alcool par le chlorure de benzoyle ne m'ayant pas donné de dérivé cristallisé, j'ai préparé son dérivé *p*-nitrobenzoylé qui, lui, est bien cristallisé. Puis j'ai remplacé l'hydroxyle alcoolique par un atome de chlore au moyen du chlorure de thionyle en présence de pyridine. Le dérivé chloré obtenu, chauffé avec l'aniline, fournit le phénylamino-2 méthyl-*p*-nitrobenzamido-1 propane qu'il suffit d'hydrolyser par l'acide chlorhydrique concentré pour obtenir le phénylamino-2 méthylamino-1 propane. J'ai donc préparé les produits suivants :



Je décrirai rapidement ces différentes opérations :

I. — SYNTHÈSE DU MÉTHYLAMINO-1 PROPANOL-2. — On prépare cet amino-alcool de la même façon que l'aminopropanol-1-2, à partir de 58 gr. d'oxyde de propylène et de 400 cm³ d'une solution aqueuse de monométhylamine à 33 o/o. On sépare de même trois fractions :

a) Eb₁₄ mm. = 20°-60° (avec palier à 30°-32°) (sol. aq. de méthylamino-1 propanol-2 contenant 24 gr. d'aminol-alcool).

b) Eb₁₄ mm. = 60° (17 gr. de méthylamino-1 propanol-2 pur).

Réfraction moléculaire :

$$\begin{array}{lll} \text{PM} = 89,094; & n_D^{24} = 1,433; & d_{24} = 0,9074 \\ & \text{RM} = 25,52; & \text{calc. } 25,95 \end{array}$$

c) Eb₁₄ mm. = 60°-120° (avec palier à 118°-119°) (13 gr. de bis-(propanol-2) méthylamine (CH₃—CHOH—CH₂)₂N—CH₃).

Réfraction moléculaire :

$$\begin{array}{lll} \text{PM} = 147,141; & n_D^{23} = 1,449; & d_{23} = 0,9580 \\ & \text{RM} = 41,19; & \text{calc. } 41,68. \end{array}$$

II. — *p*-NITROBENZOYLATION DU MÉTHYLAMINO-1 PROPANOL-2. — 15 gr. de méthylamino-1 propanol-2 sont mêlés avec 115 cm³ de soude 2N et on traite, suivant la méthode Schotten-Baumann, par 40 gr. de chlorure de *p*-nitrobenzoyle triturés préalablement au mortier avec de l'éther. On obtient 24 gr. de méthyl-*p*-nitrobenzamido-1 propanol-2. F = 113° (recr. dans l'eau).

III. — CHLORURATION DU MÉTHYL-*p*-NITROBENZAMIDO-1 PROPANOL-2. — On traite 12 gr. de dérivé *p*-nitrobenzoylé, dissous avec 4 gr. de pyridine dans 30 cm³ de chloroforme, par 6 gr. de chlorure de thionyle dissous dans 20 cm³ de chloroforme, suivant la technique décrite plus haut (p. 40). On obtient une huile que je n'ai pas pu faire cristalliser et qui se détruit à la distillation.

IV. — RÉACTION DU MÉTHYL-*p*-NITROBENZAMIDO-1 CHLORO-2 PROPANE AVEC L'ANILINE. — L'huile précédente est chauffée avec 7 gr. d'aniline au bain-marie bouillant. Il apparaît peu à peu des cristaux de chlorhydrate d'aniline. Après 2 heures de chauffe on reprend par l'eau et l'éther. La solution étherée est séchée, puis distillée, d'abord à la pression ordinaire, ensuite dans le vide au bain-marie pour chasser l'aniline en excès. Le résidu est une huile que je n'ai pu faire cristalliser et qui se décompose lorsqu'on cherche à la distiller.

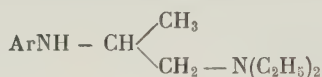
V. — HYDROLYSE DU MÉTHYL *p*-NITROBENZAMIDO-1 ANILINO-2 PROPANE. — L'huile précédente est dissoute dans 80 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et le tout est chauffé à l'ébullition à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement on essore l'acide *p*-nitrobenzoïque, puis on filtre en présence de noir animal et on concentre dans le vide. La base est libérée par la soude et extraite à l'éther. On chasse l'éther. Le résidu est neutralisé exactement en

présence d'hélianthine par l'acide chlorhydrique N. La solution aqueuse neutre est lavée à l'éther, puis décolorée au noir animal et évaporée à sec dans le vide. On obtient ainsi le monochlorhydrate du phénylamino-2 méthylamino-1 propane. $F = 132^\circ$ (recr. dans la méthyléthylcétone additionnée d'un peu d'alcool).

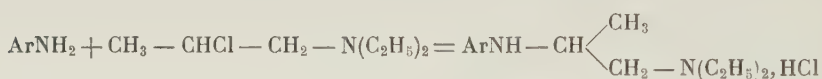
Analyse. — Calc. pour $C_{10}H_{17}N_2Cl$: N, 13,96 ; Cl, 17,67. Tr. : N, 13,96 ; Cl, 17,91 o/o.

III

DIAMINES TERTIAIRES-SECONDAIRES

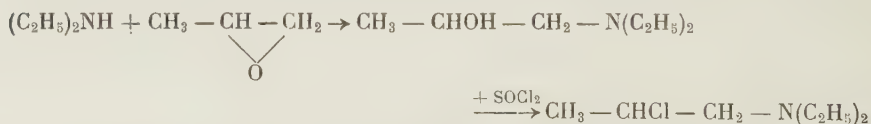


Les diamines de cette série se préparent très aisément par l'action du diéthylaminochloropropane-1-2 sur les amines aromatiques :



J'ai obtenu ainsi le terme le plus simple, le phénylamino-2 diéthylamino-1 propane, ainsi que ses dérivés *p*- et *m*-méthoxylés. L'action de l'acide chlorhydrique concentré à 130° sur ces derniers m'a conduit aux dérivés *p*- et *m*-phénoliques. Aucune de ces bases n'avait été décrite.

Le diéthylaminochloropropane se prépare par chloruration, au moyen du chlorure de thionyle, du diéthylaminopropanol-1-2, lui-même obtenu par condensation de l'oxyde de propylène avec la diéthylamine en solution aqueuse (Krassuski et Piljugin [93], Magidson et Bobyschew [94]) :



Voici comment j'ai opéré : 58 gr. d'oxyde de propylène sont versés, à la température ordinaire, dans une solution de 146 gr. de diéthylamine dans 200 cm³ d'eau, placée dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant rempli de glace. La température s'élève peu à peu jusque vers 60° et il se sépare deux couches. Après refroidissement le mélange redevient homogène. Au bout de quelques heures de repos on extrait à l'éther. La solution éthérée est séchée sur de la potasse solide, puis distillée. Une fois l'éther chassé, l'excès de diéthylamine distille entre 55° et 100° . On distille ensuite le diéthylaminopropanol dans le vide. $Eb_{16\text{ mm.}} = 57^\circ$ (Rendement : 112 gr. = 85 o/o).

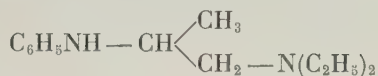
J'ai effectué la chloruration de cet amino-alcool suivant la technique que

j'ai déjà décrite à propos du diéthylaminochloro-éthane (p. 30). Le diéthylaminochloropropane-1.2 bout à 70° sous 40 mm. Comme son homologue inférieur, il faut l'employer rapidement ou bien le conserver en solution aqueuse chlorhydrique.

Les trois bases décrites ci-après ont été préparées à partir du diéthylaminochloropropane, de la même façon que la diéthylaminoéthylaniline et ses dérivés à partir du diéthylaminochloroéthane (p. 30).

Les monochlorhydrates aussi bien que les dichlorhydrates de ces bases n'ont pu être obtenus cristallisés.

PHÉNYLAMINO-2 DIÉTHYLAMINO-1 PROPANE



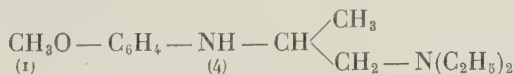
Eb₁₄ mm. = 149°.

Titrage (en présence de tournesol) : 1 gr. 988 de base sont neutralisés par 9 cm³ 8 HCl N. Calc. 9 cm³ 65 pour C₁₃H₂₂N₂.

Réfraction moléculaire :

$$\begin{aligned} \text{PM} &= 206,188; & n_D^{23} &= 1,519; & d_{23} &= 0,9265 \\ \text{RM} &= 67,54; & \text{Calc.} & 67,44. \end{aligned}$$

p-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-2 DIÉTHYLAMINO-1 PROPANE



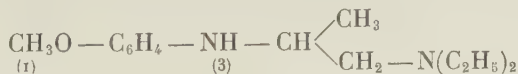
Eb₁₈ mm. = 184°.

Titrage : 1 gr. 932 sont neutralisés par 8 cm³ 2 HCl N. Calc. 8 cm³ 2 pour C₁₄H₂₄ON₂.

Réfraction moléculaire :

$$\begin{aligned} \text{PM} &= 236,203; & n_D^{23} &= 1,522; & d_{23} &= 0,9717 \\ \text{RM} &= 74,14 & \text{Calc.} & 73,70. \end{aligned}$$

m-MÉTHOXYPHÉNYLAMINO-2 DIÉTHYLAMINO-1 PROPANE



Eb₁₆ mm. = 188°.

Réfraction moléculaire :

$$\begin{aligned} \text{PM} &= 236,203; & n_D^{23} &= 1,524; & d_{23} &= 0,9730 \\ \text{RM} &= 74,28; & \text{Calc.} & 73,70. \end{aligned}$$

En traitant les deux dernières bases par 2 vol. d'acide chlorhydrique concentré en tube scellé à 130° pendant 12 heures, la fonction éther-oxyde est hydrolysée et l'on obtient les deux bases phénoliques décrites ci-dessous. Ce

sont toutes deux des huiles très épaisses et très visqueuses, se colorant rapidement à l'air. Je n'ai pas pu obtenir leurs chlorhydrates à l'état cristallisé.

p-HYDROXYPHÉNYLAMINO-2 DIÉTHYLAMINO-1 PROPANE



$\text{Eb}_{14} \text{ mm.} = 192^\circ - 194^\circ.$

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ON}_2$: N, 12,60. Tr. : N, 12,44 o/o.

m HYDROXYPHÉNYLAMINO-2 DIÉTHYLAMINO-1 PROPANE

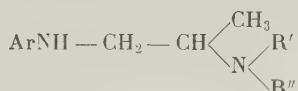


$\text{Eb}_{17} \text{ mm.} = 195^\circ.$

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ON}_2$: N, 12,60. Tr. : N, 12,43 o/o.

CHAPITRE III

PRÉPARATION DES N-ARYLPROPYLÈNEDIAMINES



Aucune diamine appartenant à cette série n'était connue.

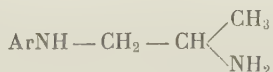
Comme dans les deux chapitres précédents, j'étudierai en premier lieu les amines primaires $\text{ArNH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$, puis les amines secondaires

$\text{ArNH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{NHR} \end{array}$ et tertiaires $\text{ArNH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array} \end{array}$; les pro-

cedés que j'ai employés pour préparer ces deux derniers groupes étant identiques, je ne les séparerai pas dans mon exposé.

I

DIAMINES PRIMAIRES-SECONDAIRES



Je n'ai préparé dans ce groupe que le terme le plus simple, la N-phénylpropylènediamine elle-même $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$. La synthèse de cette diamine s'est montrée encore plus difficile à réaliser que celle de son isomère, la N'-phénylpropylènediamine. En effet, si deux des méthodes qui m'avaient permis de préparer cette dernière substance peuvent être appliquées à la synthèse de la N-phénylpropylènediamine (réduction du dérivé

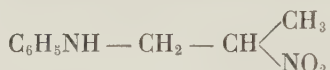
nitré $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{NO}_2 \end{smallmatrix}$, hydrolyse du dérivé benzoylé

$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{NHCOC}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$) l'obtention des matières premières est beaucoup moins aisée et les rendements des réactions sont beaucoup plus faibles, comme nous le verrons.

Je décrirai successivement ces deux procédés de synthèse, puis le dédoublement de la N-phénylpropylènediamine en ses isomères optiques, que j'ai réalisé au moyen de l'acide tartrique, comme pour son isomère.

Préparation du phénylamino-1 amino-2 propane (N-phénylpropylènediamine).

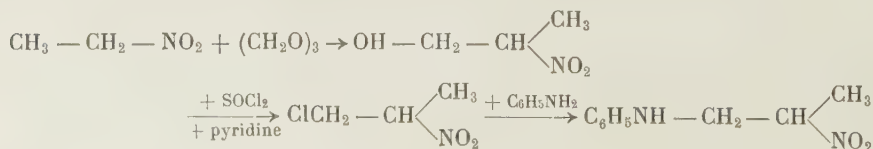
1° Préparation et réduction de l'anilino-1 nitro-2 propane



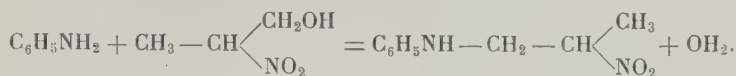
Trois méthodes différentes (que je désignerai par A, B et C) m'ont permis de préparer cette substance. Les rendements ont été mauvais dans tous les cas par suite de la facilité avec laquelle le dérivé nitré s'altère. Il ne m'a d'ailleurs pas été possible de l'obtenir à l'état pur, même à l'état de chlorhydrate, contrairement à son isomère.

Il est à remarquer que dans chacun de ces procédés on utilise comme matière première le *nitro-éthane* $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$. Ce produit est fabriqué industriellement sur une grande échelle aux Etats-Unis, en même temps que les autres nitroparaffines homologues, par nitration directe des carbures d'hydrogène en phase gazeuse [95]. Cette méthode, malgré l'immense intérêt que présentent les paraffines nitrées comme matières premières pour la synthèse des amines aliphatiques, des amino-alcools et de toutes sortes d'autres produits organiques, n'est malheureusement pas encore mise au point en Europe et l'industrie ne fournit pas ici le nitro-éthane à des prix abordables. J'ai donc dû le préparer moi-même au Laboratoire.

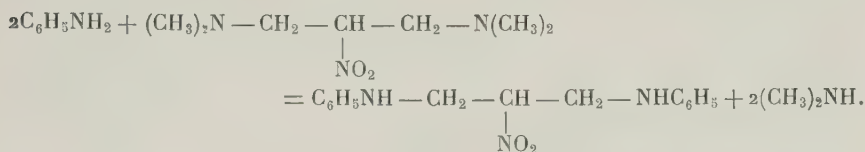
MÉTHODE A. — On prépare d'abord le nitro-2 propanol-1 en traitant le nitro-éthane par le trioxyméthylène en présence de méthylate de sodium (Earl [96]). On transforme ensuite la fonction alcool en chlorure par le chlorure de thionyle en présence de pyridine, puis le chloronitropropane-1-2 obtenu est mis en contact avec l'aniline, avec laquelle il réagit violemment pour donner l'anilidonitropropane-1-2.



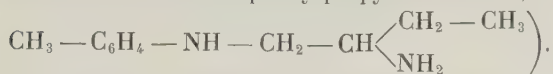
MÉTHODE B. — On met directement en contact le nitro-2 propanol avec l'aniline en présence de carbonate de potassium anhydre : il se fait également l'anilinonitropropane-1-2 avec départ d'une molécule d'eau.



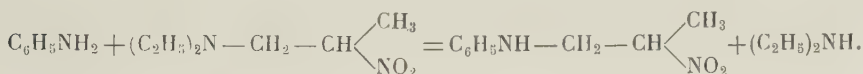
MÉTHODE C. — On utilise une curieuse réaction découverte par Duden, Bock et Reid [97] : ces auteurs ont constaté que l'aniline mise en contact à froid avec le tétraméthyldiamino-1-3 nitro-2 propane remplace peu à peu la diméthylamine dans la molécule ; il se fait le diphenyldiamino-1-3 nitro-2 propane.



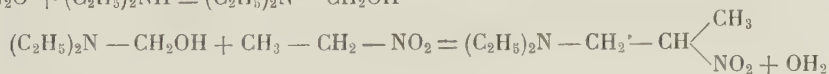
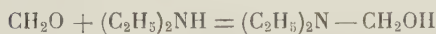
(Cerf de Mauny [78] a appliqué cette réaction à la préparation d'une diamine très voisine de la N-phénylpropylènediamine, la N-*p*-toluylbutylènediamine



J'ai préparé de même l'anilinonitropropane-1-2 en traitant le diéthylaminonitropropane-1-2 par l'aniline : il se dégage de la diéthylamine et l'aniline prend sa place dans la molécule.



Le diéthylaminonitropropane-1-2 s'obtient très aisément par l'action du nitro-éthane à froid sur une solution aqueuse de diéthylaminométhanol, lui-même obtenu en traitant la diéthylamine par le formol (Henry [98]).

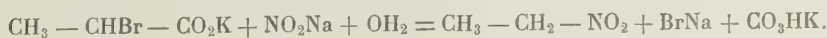


Je décrirai chacune de ces trois méthodes, puis je passerai à la réduction de l'anilinonitropropane-1-2, que j'ai effectuée par l'amalgame d'aluminium en milieu étheré, comme je l'ai fait pour son isomère.

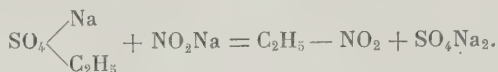
PRÉPARATION DU NITRO-ÉTHANE. — Trois méthodes s'offraient à moi :

a) La première est due à V. Meyer [99] et consiste à traiter le nitrite d'argent par l'iodure d'éthyle : $\text{C}_2\text{H}_5\text{I} + \text{NO}_2\text{Ag} = \text{IAg} + \text{C}_2\text{H}_5 - \text{NO}_2$. Je ne l'ai pas utilisée parce que le nitrite d'argent est un produit trop coûteux.

b) La deuxième méthode est le procédé de Kolbe [100], mis au point par Auger en ce qui concerne le nitro-éthane : on chauffe le nitrite de sodium avec le bromo-2 propionate de potassium [101].



c) Enfin la troisième méthode consiste à chauffer un mélange d'éthylsulfate de sodium cristallisé et de nitrite de sodium en présence d'une petite quantité de solution aqueuse concentrée de carbonate de sodium (Procédé de Ray et Neogi [102] modifié par Krause [103]).



J'ai utilisé ces deux dernières méthodes. Toutes les deux m'ont donné de très mauvais rendements dus à la formation simultanée de fortes proportions de nitrite d'éthyle $\text{O} = \text{N} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$ (Dans un cas j'ai obtenu 30 gr. de nitro-éthane à partir de 375 gr. d'acide bromo-2 propionique, et dans l'autre 45 gr. à partir de 500 gr. d'éthylsulfate de sodium cristallisé).

Méthode A.

Action du chloronitropropane-1-2 sur l'aniline. — PRÉPARATION DU NITRO-2

PROPANOL-1 $\text{CH}_3 - \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}_2\text{OH} \\ \searrow \text{NO}_2 \end{array}$. — Ce composé a été préparé par Henry [104]

par condensation de 1 mol. de formaldéhyde avec 1 mol. de nitro-éthane en présence de carbonate de potassium. J'ai répété cette expérience en suivant exactement les indications de Henry mais j'ai obtenu exclusivement du « glycol nitro-isobutylique » $\text{CH}_3 - \underset{\text{NO}_2}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ provenant de l'action de

2 mol. de formaldéhyde sur 1 mol. de nitro-éthane.

Je me suis alors adressé à la technique de Earl et de ses collaborateurs [96]. Ces auteurs préparent le sel de sodium du nitro-2 propanol en ajoutant, par petites portions et en agitant, 1 mol. de méthylate de sodium à des quantités équimoléculaires de nitro-éthane et de paraformaldéhyde dissous dans l'alcool méthylique absolu.



Le sel de sodium du nitro-2 propanol se dépose peu à peu. J'ai opéré de même en remplaçant le paraformaldéhyde par le trioxyméthylène qui réagit aussi bien et qui est plus courant, et j'ai ensuite libéré le nitro-2 propanol de son sel de sodium par acidification. J'ai ensuite extrait à l'éther, séché et distillé.

$\text{Eb}_{25 \text{ mm.}} = 118^\circ$ (Rendement 50 o/o environ).

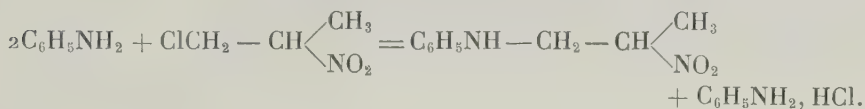
CHLORURATION DU NITRO-2 PROPANOL-1



J'ai effectué cette chloruration par le chlorure de thionyle en présence de pyridine, suivant la technique que j'ai déjà décrite (p. 40). La distillation

dans le vide fournit une fraction de tête assez importante, vers 35° sous 25 mm. (nitropropène $\text{CH}_3 - \text{C} \begin{smallmatrix} \swarrow \text{CH}_2 \\ \searrow \text{NO}_2 \end{smallmatrix}$), puis le chloronitropropane-1-2 à 80°-84° sous 25 mm. Le rendement en dérivé chloré n'est que de 15 o/o environ (Henry, qui effectue cette chloruration par le pentachlorure de phosphore, signale que le rendement est « peu avantageux » [105]). Ce corps présente les mêmes caractères que son isomère, le chloro-2 nitropropane (voir p. 40).

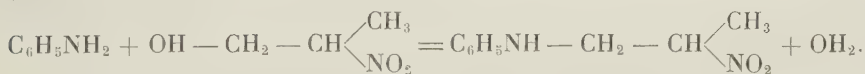
RÉACTION DU CHLORONITROPROPANE-1-2 AVEC L'ANILINE



Cette réaction s'effectue d'une façon identique, et est aussi vive qu'avec le chloro-2 nitropropane (p. 41); de plus, le mélange se colore fortement en brun. Mais on ne peut pas isoler le produit obtenu. En effet : a) il ne se dissout pas dans l'acide chlorhydrique N; b) l'acide chlorhydrique plus concentré (5N) le détruit avec formation de résines et coloration rouge intense et c) la distillation dans le vide et la moindre élévation de température provoquent sa décomposition immédiate. Aussi, après la réaction, ai-je simplement repris par l'eau et l'éther. J'ai séparé les deux couches et lavé la couche étherée avec un peu d'acide chlorhydrique dilué pour éliminer l'excès d'aniline; j'ai ensuite versé la solution étherée directement sur les feuilles d'aluminium amalgamées, afin de réduire la fonction nitrée, comme nous le verrons plus bas.

Méthode B.

Action du nitro-2 propanol sur l'aniline en présence de carbonate de potassium.



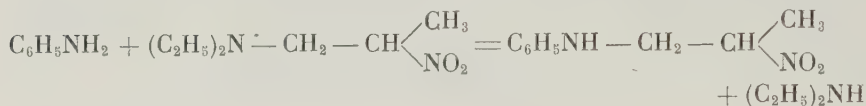
J'ai effectué cette réaction de la même façon que la réaction du nitropropanol-1-2 avec l'aniline (p. 41) en ajoutant une pincée de carbonate de potassium anhydre à un mélange équimoléculaire de nitro-2 propanol et d'aniline. Après une semaine de contact à froid, j'ai repris par l'éther, j'ai lavé la couche étherée avec un peu d'acide chlorhydrique dilué, et j'ai traité cette solution étherée par l'amalgame d'aluminium, comme nous le verrons plus bas.

Méthode C.

Action de l'aniline sur le diéthylamino-1 nitro-2 propane. — PRÉPARATION DU DIÉTHYLAMINO-NITROPROPANE-1-2 (Henry [98], Duden, Bock et Reid [97], Cerf de Mauny [78] [79]).

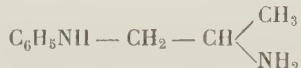
Ce corps se prépare ainsi : on verse en refroidissant et en agitant une solution aqueuse refroidie de 1 mol. de diéthylamine dans une solution aqueuse refroidie de 1 mol. de formaldéhyde. On ajoute ensuite 1 mol. de nitro-éthane et on laisse en contact en agitant de temps en temps pendant quelques heures. On extrait alors à l'éther, on sèche, on chasse l'éther et on fractionne dans le vide. $Eb_{13\text{ mm.}} = 87^{\circ}$ (Rendement = 75-80 o/o).

RÉACTION DU DIÉTHYLAMINO-NITROPROPANE-1-2 AVEC L'ANILINE



Si on laisse en contact à froid pendant trois jours 1 mol. de diéthylamino-nitropropane-1-2 avec un excès (2 mol.) d'aniline, on observe une forte odeur de diéthylamine. Au bout de ce temps on reprend par l'éther. On lave la couche étherée, d'abord à l'eau pour enlever la diéthylamine, puis avec de l'acide chlorhydrique dilué pour éliminer l'excès d'aniline, et l'on soumet la solution étherée à la réduction au moyen de feuilles d'aluminium amalgamées.

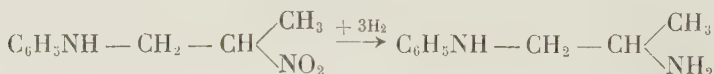
Les trois méthodes *A*, *B* et *C* que je viens de décrire fournissent toutes trois le même corps, qui est évidemment l'anilino-nitropropane-1-2, puisque la réduction du produit brut obtenu par ces trois procédés conduit dans les trois cas à la même diamine, le phénylamino-1 amino-2 propane



La méthode *C* est celle qui est la plus pratique et qui donne les meilleurs rendements.

Ce dérivé nitré, comme nous l'avons vu, est une huile insoluble dans les acides dilués, malgré sa fonction amine secondaire, et se décomposant très facilement sous l'action de la chaleur ou des acides forts avec formation de résines et d'une matière colorante rouge intense.

Réduction de l'anilino-nitropropane-1-2



J'ai effectué cette réduction à partir de la solution étherée du dérivé nitré brut, obtenue par l'une des trois méthodes précédentes, au moyen des feuilles d'aluminium amalgamées par le cyanure de mercure, en suivant la technique que j'ai décrite pour l'isomère (p. 42). La réaction terminée, et après avoir évaporé l'éther, on sépare la N-phénylpropylènediamine en neutralisant exactement la fonction aminée aliphatique par l'acide chlorhydrique N : on emploie pour cela comme indicateur l'o-crésol sulfonephthaléine (virage du pourpre au jaune). Ainsi seule cette base passe en solution aqueuse. On lave à l'éther, puis on alcalinise par la soude et on extrait aussitôt la base avec de

l'éther. On sèche la solution éthérée sur la potasse solide, on chasse l'éther, puis on distille dans le vide.

La N-phénylpropylènediamine est un liquide incolore qui bout à 134°-135° sous 14 mm. et qui se carbonate très rapidement à l'air. Le rendement est de 6 gr. à partir de 36 gr. de diéthylaminonitropropane 1-2, soit seulement 20 o/o environ.

Réfraction moléculaire :

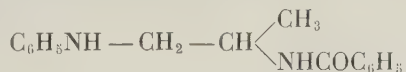
$$\begin{aligned} \text{PM} &= 150,125; & n_D^{23} &= 1,561; & d_{23} &= 1,0052 \\ \text{RM} &= 48,36; & \text{Calc.} & 48,41. \end{aligned}$$

Monochlorhydrate. F = 148° (recr. dans la méthyléthylcétone). Aiguilles très fines en pelotes très serrées.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$: N, 15,01; Cl, 18,99. Tr. : N, 14,95; Cl, 19,25 o/o.

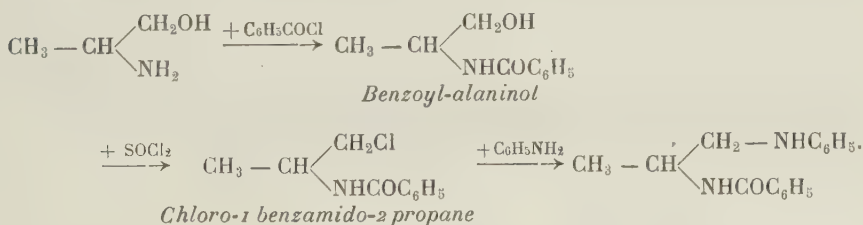
Bitartrate. F = 168° (recr. dans l'alcool à 95°). Aiguilles.

2° Préparation et hydrolyse de l'anilino-1 benzamido-2 propane
(N-phénylN'-benzoylpropylènediamine)



La méthode que j'ai employée pour faire la synthèse de l'isomère de ce corps, l'anilino-2 benzamido-1 propane (pp. 42 et suiv.) est ici d'une application difficile. En effet, il faudrait alors partir de l'amino-2 propanol-1

ou alaninol $\text{CH}_3 - \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{NH}_2 \end{cases}$, et préparer successivement les corps suivants :

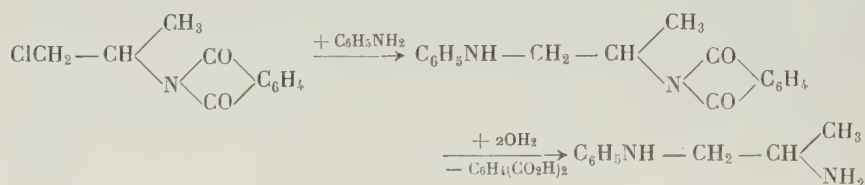


Or, si l'aminopropanol-1-2 se prépare aisément en grande quantité, il n'en est pas de même de son isomère, l'alaninol. Cet amino-alcool a été décrit pour la première fois par Gabriel [106] qui l'obtient par réduction de l'acétylcarbinol-oxime $\text{CH}_3 - \text{C} \begin{cases} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{N} - \text{OH} \end{cases}$, mais ce n'est qu'un mode de formation.

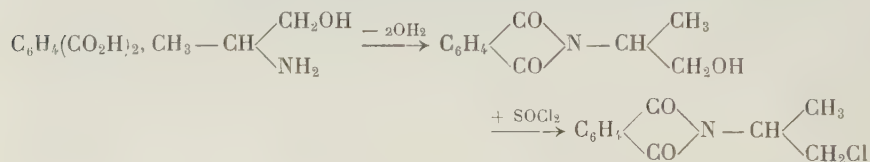
On ne connaît qu'une seule méthode de préparation pour les amino-alcools de ce type : c'est celle de Gault [107] par réduction des esters α -aminés ; malheureusement elle ne s'applique pas aux amino-alcools à fonction aminée primaire. On a proposé diverses modifications à la méthode de Gault, qui per-

mettent d'obtenir l'alaninol et ses homologues, mais aucune ne donne de bons rendements (emploi du dérivé acétylé $\text{CH}_3-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{NHCOCH}_3 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ (Karrer [108]) ou du dérivé benzylé (Chem. Fabr. Sandoz [109]); réduction par le sodium et l'alcool butylique (Jacobs et Craig [110])). Cette difficulté d'obtenir l'alaninol commodément en quantité suffisante m'a fait renoncer à employer ce corps comme matière première pour la synthèse du chloro-1 benzamido-2 propane.

Je ferai remarquer ici que c'est cette même difficulté qui m'a fait rejeter l'emploi de la méthode de Gabriel pour préparer la N-phénylpropylène-diamine. En effet, cette méthode consisterait ici à traiter l'aniline par le chloro-1 phthalimido-2 propane et à hydrolyser, au moyen de l'acide chlorhydrique, le dérivé obtenu :



Or, le chloro-1 phthalimido-2 propane nécessaire pour cette réaction s'obtient par chloruration de l'hydroxy-1 phthalimido-2 propane, lui-même préparé par distillation sèche du phtalate de l'alaninol (Gabriel et Ohle [60 bis]) :



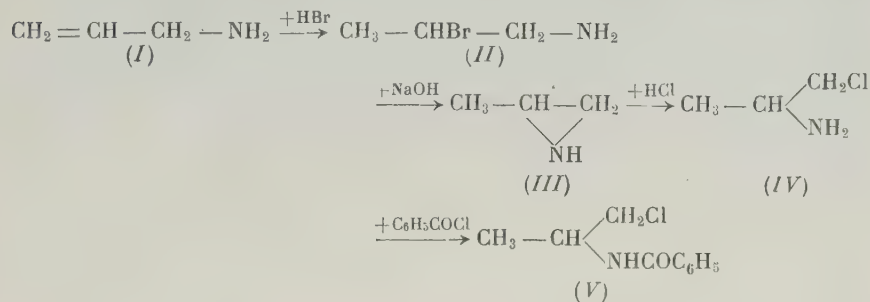
Contrairement à ce qu'on pourrait croire, l'action de la chlorhydrine $\text{CH}_3-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{OH}$ sur le phthalimide potassé fournit le même hydroxy-2 propylphthalimide $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{CO} \end{smallmatrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ que si l'on part de la chlorhydrine isomère $\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{Cl}$ (on admet qu'il y a formation intermédiaire d'oxyde de propylène).

Pour en revenir au chloro-1 benzamido-2 propane, j'ai préparé ce corps à partir de l'allylamine (I). L'action de l'acide bromhydrique sur cette base fournit le bromhydrate de la bromo-2 propylamine (II) comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre II (p. 43). Le bromhydrate de bromo-2 propylamine, chauffé à 50° en présence de 1 mol. de soude en solution diluée, perd 1 mol. d'acide bromhydrique pour donner la propylène-imine (III) (Gabriel et v. Hirsch [82]).

Après alcalinisation, on entraîne celle-ci à la vapeur d'eau, et on reçoit le distillat dans un excès d'acide chlorhydrique concentré. Après avoir évaporé à sec deux ou trois fois au bain-marie en présence d'un excès d'acide chlorhydrique concentré, on obtient, par fixation de 1 mol. d'acide chlorhydrique

sur la propylène-imine, le chlorhydrate de la chloro-*isopropylamine* (chloro-1 amino-2 propane) (IV) (Smith et Platon [111]. Voir aussi Gabriel et Ohle [60 bis]).

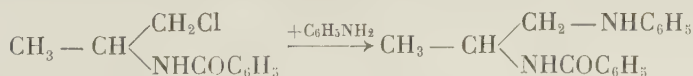
La benzylation de cette amine chlorée par la méthode Schotten-Baumann fournit le chloro-1 benzamido-2 propane (V)



Je ne décrirai pas la préparation de la chloro-*isopropylamine*, pour laquelle j'ai suivi exactement la technique de Smith et Platon, avec cette différence que j'ai employé comme matière première la bromo-2 propylamine au lieu de la chloro-2 propylamine utilisée par ces auteurs. Je n'ai pu faire cristalliser le chlorhydrate obtenu et je l'ai benzoylé directement en opérant de la façon suivante :

Le chlorhydrate de chloro-*isopropylamine* brut (provenant de 100 gr. de bromhydrate de bromo-2 propylamine) est dissous dans 100 cm³ d'eau. On alcalinise légèrement par du bicarbonate de sodium. On refroidit dans la glace et on ajoute alternativement, et par petites portions, en agitant vivement après chaque addition, 54 gr. de chlorure de benzyle et suffisamment de bicarbonate de sodium pour maintenir toujours une réaction alcaline. Lorsque l'odeur du chlorure de benzyle a disparu et qu'il ne se dégage plus de gaz carbonique, on extrait à l'éther, on sèche rapidement la couche étherée sur du sulfate de sodium anhydre et on chasse l'éther. On obtient ainsi environ 50 gr. d'un produit huileux, impur, que je n'ai pas pu faire cristalliser.

PRÉPARATION DE L'ANILINO-1 BENZAMIDO-2 PROPANE



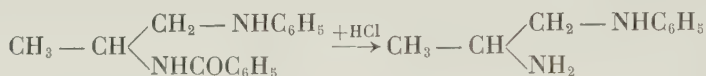
Le chloro-1 benzamido-2 propane impur précédent est mélangé avec 60 gr. d'aniline (2 mol.). Il y a aussitôt échauffement et prise en masse, réaction due sans doute à la présence de chlorure de benzyle et d'anhydride benzoïque dans le produit impur employé. Lorsque cette réaction est calmée, on chauffe au bain-marie bouillant pendant 1 heure. Après quelques heures de repos le mélange est repris par l'eau et un peu d'éther. Il se sépare un produit blanc cristallisé, que l'on essore et qu'on lave avec de l'eau et un peu d'éther. C'est du *benzanilide* (20 gr.) dont j'ai vérifié l'identité par son point de fusion. La solution étherée est lavée à l'eau, puis extraite avec de l'acide

chlorhydrique dilué (après cette extraction elle contient encore 12 gr. de benzanilide et 11 gr. d'acide benzoïque). Les solutions aqueuses acides sont alcalinisées par la soude et extraites à l'éther. Il se dépose au bout de 2 ou 3 heures dans la solution étherée, sur les parois du flacon, un produit solide blanc que l'on recueille. La solution étherée est ensuite séchée sur un mélange de carbonate de sodium et de carbonate de potassium anhydres, puis évaporée. On distille l'excès d'aniline dans le vide au bain-marie (18 gr.), on réunit le résidu au produit blanc qui s'est séparé dans la solution étherée, et on recristallise le tout dans le tétrachlorure de carbone. $F = 115^{\circ}$ (Rendement : 27 gr.).

Analyse. — Calc. pour $C_{16}H_{18}ON_2$: N, 11,02. Tr. : N, 10,96 o/o.

Nous sommes bien en présence d'un isomère du benzamido-1 anilino-2 propane ($F = 110^{\circ}$) et non pas de cette base elle-même, car le mélange avec ce dernier produit fond vers 92° .

HYDROLYSE DE L'ANILINO-1 BENZAMIDO-2 PROPANE



Pour obtenir la N-phénylpropylènediamine, on hydrolyse son dérivé benzoylé (20 gr.) par 6 heures d'ébullition avec un excès d'acide chlorhydrique concentré (200 cm³). Après refroidissement on extrait l'acide benzoïque à l'éther, puis on concentre dans le vide la solution chlorhydrique. On neutralise exactement au tournesol par de la soude diluée. La solution neutre est décolorée au noir animal et filtrée. On alcalinise alors franchement avec de la soude et on extrait la base à l'éther. La solution étherée est séchée sur de la potasse solide, puis évaporée ; on distille dans le vide. On obtient ainsi 10 gr. de N-phénylpropylènediamine, identique à la base obtenue par réduction de l'anilino-1 nitro-2 propane (p. 63).

Dédoublément du phénylamino-1 amino-2 propane en ses isomères optiques.

Ce dédoublément s'effectue au moyen des acides tartriques actifs, comme celui de la N'-phénylpropylènediamine, mais il s'est montré plus difficile à réaliser que celui de son isomère. D'une part, la pureté optique n'est obtenue qu'au bout d'un grand nombre de recristallisations des tartrates ; d'autre part, ces tartrates ont un pouvoir rotatoire très faible. En effet, contrairement à ce qui se passe avec la N'-phénylpropylènediamine, dont ce sont le *l*-bitartrate de la base *lévogyre* et le *d*-bitartrate de la base *dextrogyre* qui cristallisent les premiers, ce sont ici le *l*-bitartrate de la N-phénylpropylènediamine *dextrogyre* et le *d*-bitartrate de la base *lévogyre*, qui sont les moins solubles : le pouvoir rotatoire de l'acide tartrique et celui de la base, au lieu de s'ajouter, se retranchent ainsi l'un de l'autre. Les tartrates purs

ont un pouvoir rotatoire qui ne dépasse pas 2° - $2^{\circ}5$ en valeur absolue, ce qui donne une déviation au polarimètre de l'ordre de $0^{\circ}20$ pour une prise d'essai de 0 gr. 50. La lecture au polarimètre dont je disposais n'étant exacte qu'à $0^{\circ}05$ près, on conçoit que, dans ces conditions, les mesures n'aient pas une très grande précision.

Voici comment j'ai réalisé ce dédoublement.

12 gr. 5 de base sont dissous dans 20 cm³ d'alcool. On ajoute 12 gr. 5 d'acide *l*-tartrique dissous dans 10 cm³ d'eau distillée chaude. On filtre à l'ébullition en présence d'un peu de noir animal, et on laisse cristalliser au frais. On essore les cristaux (en conservant soigneusement les eaux-mères afin d'en isoler la base lévogyre) et on les dessèche soigneusement à l'exsiccateur. Sur les 12 gr. 91 obtenus, 0 gr. 2692 sont prélevés pour l'examen polarimétrique et dissous dans ce but dans 5 cm³ d'eau distillée. La déviation à 25° pour la raie D du sodium dans un tube de 10 cm. est égale à $\alpha = -0^{\circ}55$ d'où $[\alpha]_D^{25} = -10^{\circ}2$.

On recristallise alors ce *l*-bitartrate plusieurs fois dans un petit volume d'alcool à 90° ; chaque fois on en prélève une portion qui, après avoir été soigneusement séchée, est pesée exactement, puis dissoute dans 5 cm³ d'eau distillée pour l'examen au polarimètre en tube de 10 cm³ à 25° (raie D du sodium).

Recristallisations	Prélèvements	Déviation	Pouvoirs rotatoires
1 ^{re} (9 gr. 92). . .	0 gr. 4475	$\alpha = -0^{\circ}55$	$[\alpha]_D^{25} = -6^{\circ}1$
2 ^e (8 gr. 18). . .	0 gr. 4702	$\alpha = -0^{\circ}30$	$[\alpha]_D^{25} = -3^{\circ}2$
3 ^e (6 gr. 06). . .	0 gr. 5015	$\alpha = -0^{\circ}10$	$[\alpha]_D^{25} = -1^{\circ}$
4 ^e (4 gr. 80). . .	0 gr. 5378	$\alpha = +0^{\circ}10$	$[\alpha]_D^{25} = +0^{\circ}9$
5 ^e (3 gr. 96). . .	0 gr. 5082	$\alpha = +0^{\circ}20$	$[\alpha]_D^{25} = +2^{\circ}$
6 ^e (3 gr. 04). . .	0 gr. 5213	$\alpha = +0^{\circ}25$	$[\alpha]_D^{25} = +2^{\circ}4$

L'écart entre les deux derniers chiffres est de l'ordre des erreurs de mesure, aussi ai-je admis que j'ai obtenu le *l*-bitartrate de la base *dextrogyre*. Ce sel fond à 170° .

Analyse. — Calc. pour C₁₃H₂₀O₆N₂ : N, 9,328. Tr. : N, 9,276 o/o.

Je l'ai transformé en *monochlorhydrate* de la façon suivante : il est redissous dans un peu d'eau ; on alcalinise par la soude et on extrait à l'éther. La solution éthérée est séchée sur de la potasse solide et l'éther est distillé. Le résidu est neutralisé exactement par l'acide chlorhydrique N en présence de papier de tournesol ou de papier d'*o*-crésolsulfonephthaléine. On filtre en présence de noir animal et on évapore à sec dans le vide. Ce sel est recristallisé dans la méthyléthylcétone additionnée de très peu d'alcool absolu. $F = 148^{\circ}$.

Examen polarimétrique (dans les mêmes conditions que pour le tartrate).

Prélèvement : 0 gr. 1603 ; $\alpha = +1^{\circ}15$; $[\alpha]_D^{25} = +35^{\circ}9$ pour ClH, C₉H₁₄N₂, soit $[\alpha]_D^{25} = +44^{\circ}6$ pour la base C₉H₁₄N₂.

La base lévogyre a été isolée des eaux-mères de la première cristallisation du *l*-bitartrate de la façon suivante : ces eaux-mères sont concentrées dans le vide pour éliminer l'alcool, puis alcalinisées et extraites à l'éther. La solution étherée est soigneusement séchée sur de la potasse solide, puis filtrée et évaporée dans un petit ballon taré, en chassant les dernières traces d'éther dans le vide. On obtient ainsi 5 gr. 36 de base que l'on dissout dans 10 cm³ d'alcool. On ajoute 5 gr. 36 d'acide *d*-tartrique dissous dans 5 cm³ d'eau. On porte à l'ébullition et on filtre à chaud après décoloration au noir animal. On laisse cristalliser. Les cristaux sont essorés et séchés. Ils pèsent 5 gr. 54.

Examen polarimétrique (comme plus haut).

<i>Recristallisations</i>	<i>Prélèvements</i>	<i>Déviation</i>	<i>Pouvoirs rotatoires</i>
	0 gr. 5069	$\alpha = -0^{\circ}05$	$[\alpha]_D^{25} = -0^{\circ}5$
1 ^{re} (dans l'alcool à 90°) (3 gr. 96).	0 gr. 4462	$\alpha = -0^{\circ}25$	$[\alpha]_D^{25} = -2^{\circ}8$
2 ^e (3 gr. 22).	0 gr. 4067	$\alpha = -0^{\circ}20$	$[\alpha]_D^{25} = -2^{\circ}5$

On obtient ainsi le *d*-bitartrate de la *N*-phénylpropylènediamine lévogyre, qui fond à 170° comme son isomère.

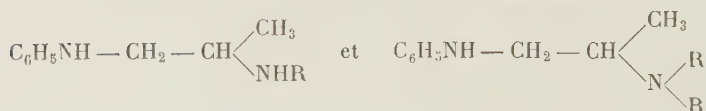
Il est transformé en *monochlorhydrate* de la même façon :

Examen polarimétrique :

Prélèvement : 0 gr. 3913 ; $\alpha = -2^{\circ}80$; $[\alpha]_D^{25} = -35^{\circ}8$ pour ClH, C₉H₁₄N₂, soit $[\alpha]_D^{25} = -44^{\circ}5$ pour la base C₉H₁₄N₂.

II

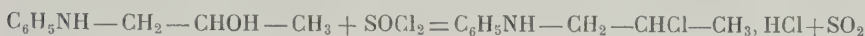
DIAMINES BI-SECONDAIRES ET TERTIAIRES-SECONDAIRES



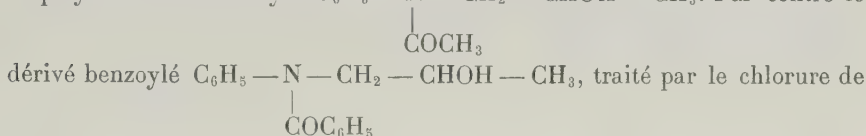
Pour obtenir ces bases le procédé qui m'a semblé le plus simple consistait à préparer un dérivé β -halogéné de la *N*-propylaniline pour le faire réagir ensuite avec les amines primaires ou secondaires. Or ni la chloro-2 propylaniline, ni la bromo-2 propylaniline ne sont connues. Par analogie avec les méthodes qui permettent d'obtenir la chloro-2 éthylaniline (voir p 27), j'ai tenté, d'une part de chauffer l'aniline avec le bromure de propylène ou avec l'iodochloropropane-1-2 :



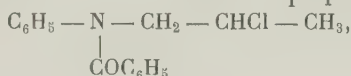
et, d'autre part, de remplacer l'hydroxyle de l'anilinopropanol-1-2 par un atome de chlore au moyen du chlorure de thionyle :



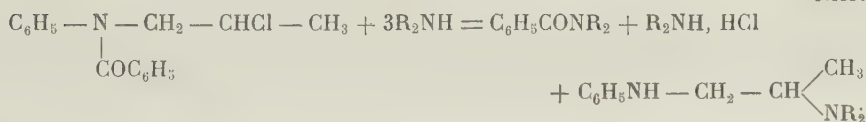
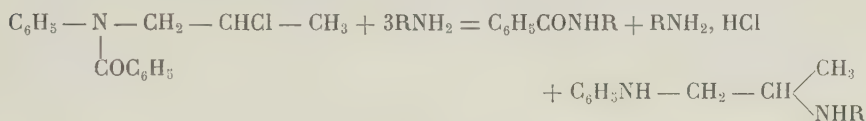
Les deux premières réactions ont suivi un cours tout différent de celui auquel on pouvait s'attendre. Quant à la dernière, suivant les conditions dans lesquelles j'ai opéré, la chloruration ne s'est pas effectuée, ou bien le produit obtenu s'est décomposé entièrement. Il en a été de même lorsque j'ai employé le dérivé acétylé $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$. Par contre le



thionyle, a bien fourni le dérivé chloré correspondant, la N-benzoyl N-(chloro-2 propyl) aniline ou benzanilidochloropropane-1-2



qui réagit ensuite avec les amines primaires ou secondaires pour donner, d'une part le dérivé benzoylé de l'amine employée, et d'autre part la N-phénylpropylènediamine N'-substituée que l'on cherche à obtenir :



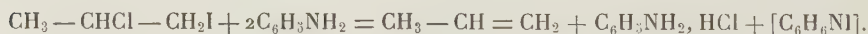
1° Réactions de l'aniline avec le dibromopropane-1-2 et avec l'iodochloropropane-1-2.

J'ai d'abord chauffé 1 mol. d'aniline avec 6 mol. de bromure de propylène au bain-marie pendant 15 heures. Il se forme seulement des traces de bromhydrate d'aniline et l'on récupère après la réaction la presque totalité de l'aniline et du bromure de propylène.

Si l'on chauffe le même mélange au bain d'huile à 150°-160° (ébullition du dibromopropane-1-2) pendant plusieurs heures, la quantité de bromhydrate d'aniline formé est un peu plus grande (1/5 mol. environ), et l'on retrouve dans les produits basiques de la réaction une petite quantité d'une huile qui distille à très haute température en se décomposant. Le distillat ne contient d'ailleurs pas d'halogène. Je n'ai pas poussé l'étude de cette réaction plus loin et j'ai remplacé le dibromopropane-1-2 par l'iodochloropropane-1-2, pensant que l'iode réagirait plus facilement que le brome.

J'ai laissé en contact à froid pendant 48 heures 1 mol. de chloro-iodure de

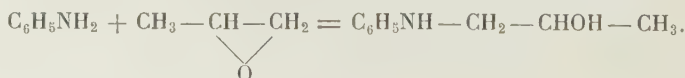
propylène, préparé par barbotage de propylène dans une solution aqueuse de chlorure d'iode (Simpson [112]), avec 2 mol. d'aniline. Un essai fait sur une petite quantité m'a montré qu'il se dégage peu à peu un gaz que j'ai supposé être du propylène. Pour vérifier ce fait, j'ai muni le ballon contenant le mélange d'un réfrigérant ascendant, que j'ai relié à sa partie supérieure avec un tube à dégagement plongeant dans une couche de brome (1 mol.) recouverte d'une couche d'eau. J'ai fait passer du gaz carbonique dans l'appareil pendant tout le temps de la réaction. Au bout de 48 heures le brome a presque entièrement disparu et est remplacé par un liquide lourd qui est du bromure de propylène. Le contenu du ballon est envahi de cristaux; on le reprend par l'eau et l'éther et on sépare les deux couches : la solution aqueuse contient environ $3/4$ mol. de *chlorhydrate* d'aniline et seulement $1/4$ mol. d'iodhydrate d'aniline, ainsi que j'ai pu m'en assurer par deux dosages successifs d'halogène par la méthode Charpentier-Volhardt, l'un avant, et l'autre après élimination de l'iode par ébullition en présence d'acide nitreux. Quant à la solution éthérée, je l'ai traitée par un excès d'acide chlorhydrique dilué. Il se sépare trois couches : 1° une couche éthérée qui, après évaporation, ne laisse qu'un résidu insignifiant; 2° une couche aqueuse acide qui contient une très petite quantité d'aniline, et enfin, 3° une résine lourde très foncée que j'ai pu isoler en la redissolvant dans du chloroforme. Après séchage et distillation du chloroforme on obtient une masse visqueuse noirâtre qui se décompose en moussant beaucoup et en dégageant de l'iode lorsqu'on essaye de la distiller dans le vide, et qui contient de l'iode à l'état combiné, car un lavage à l'hyposulfite ne lui enlève pas d'iode. C'est évidemment une combinaison mal définie de ce métalloïde avec l'aniline, provenant sans doute de la polymérisation d'une molécule plus simple à laquelle on peut attribuer la formule brute C_6H_6NI . La réaction s'interprète alors ainsi : l'aniline enlève le chlorure d'iode à l'iodo-chloropropane-1-2 pour donner, d'une part, 1 mol. de chlorhydrate d'aniline, d'autre part la combinaison iodée qui se polymérise immédiatement, et le propylène se dégage :



**2° Préparation et essais de chloruration de l'anilinopropanol-1-2
et de l'acétanilido-propanol-1-2.**

**Préparation du benzanilidochloropropane-1-2
et réactions de ce composé avec les amines.**

La synthèse de l'anilinopropanol-1-2 (je n'ai pas trouvé cet amino-alcool décrit dans la littérature) s'effectue de la même façon que celle de l'anilino-éthanol-1-2, c'est-à-dire en chauffant en tube scellé, à 100° , pendant 12 heures, un mélange de 1 mol. (100 gr.) d'aniline et de 1 mol. (60 gr.) d'oxyde de propylène, additionné de quelques gouttes d'eau :



On obtient, après fractionnement dans le vide :

1° 75 gr. (48 o/o) d'anilinopropanol-1-2. Eb_{27 mm.} = 167°.

Dosage du groupement — NH — par NO₂H :

1° avec NO₂H N/2 : subst. : 0 gr. 3760. Calc. : 4 cm³ 97. Tr. : 4 cm³ 90 ;

2° avec NO₂H N/4 : subst. : 0 gr. 3012. Calc. : 7 cm³ 96. Tr. : 7 cm³ 80.

Réfraction moléculaire :

$$\text{PM} = 151,109; \quad n_D^{23} = 1,560; \quad d_{23} = 1,0535.$$

$$\text{RM} = 46,38; \quad \text{Calc. } 46,38.$$

Chlorhydrate F = 98° (recr. dans la méthyléthylcétone).

Analyse. — Calc. pour C₉H₁₁ONCl : N, 7,47; Cl, 18,93. Tr. : N, 7,448; Cl, 18,91 o/o.

2° 40 gr. (37 o/o) de la base secondaire bis-(hydroxy-2 propyl) aniline C₆H₅N(CH₂ — CHOH — CH₃)₂. Eb_{14 mm.} = 199°-200°.

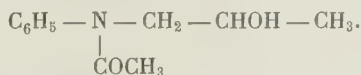
Réfraction moléculaire :

$$\text{PM} = 209,156; \quad n_D^{23} = 1,555; \quad d_{23} = 1,0694.$$

$$\text{RM} = 62,77. \quad \text{Calc. } 62,53.$$

J'ai essayé de chlorer l'anilinopropanol-1-2 par le chlorure de thionyle en opérant de la même façon que pour la synthèse du diéthylaminochloroéthane (voir p. 30), c'est-à-dire en employant le benzène comme solvant : lorsqu'on chauffe au bain-marie après l'addition du chlorure de thionyle, le mélange se décompose entièrement avec formation de résines noires. J'ai ensuite employé le chloroforme comme solvant et j'ai traité le mélange par l'eau, avec précaution, aussitôt après l'addition du chlorure de thionyle, sans chauffer au bain-marie. Je n'ai retrouvé dans les produits de la réaction que de l'anilinopropanol-1-2 inaltéré. Il en est de même si l'on chauffe doucement au bain-marie et si l'on arrête le chauffage dès que le mélange commence à se colorer fortement. Si l'on continue à chauffer jusqu'à cessation du dégagement de l'anhydride sulfureux, le mélange se décompose comme lorsqu'on effectue la réaction dans le benzène.

J'ai préparé ensuite le dérivé N-acétylé de l'anilinopropanol-1-2 en chauffant 1 p. d'amino-alcool avec 1 p. d'anhydride acétique au bain-marie pendant une heure. On reprend ensuite par l'éther et on agite avec du carbonate de sodium en solution diluée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de gaz carbonique. La solution étherée est alors séchée sur du carbonate de sodium anhydre et distillée. On obtient ainsi l'acétanilidopropanol-1-2

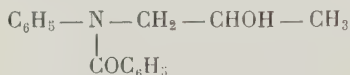


Eb_{18 mm.} = 176°. F = 76°.

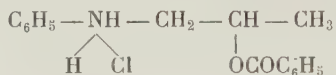
Analyse. — Calc. pour C₁₁H₁₅O₂N : N, 7,249. Tr. : N, 7,151 o/o.

J'ai traité ce composé en solution chloroformique par le chlorure de thionyle en présence de pyridine, en suivant la technique que j'ai déjà employée plusieurs fois au cours de ce travail (p. 40); on ne retrouve dans les produits de la réaction que de l'acétanilidopropanol-1-2 inaltéré.

Enfin j'ai préparé le dérivé benzoylé de l'anilinopropanol-1-2, au moyen du chlorure de benzoyle en présence de soude diluée, suivant la méthode de Schotten-Baumann. Le *benzanilidopropanol-1-2*



forme des tablettes blanches. $F = 80^\circ$ (recr. dans l'alcool dilué ou dans l'éther). Cet amide est insoluble dans l'eau et les acides dilués mais il est soluble dans l'acide chlorhydrique concentré, où il se transforme peu à peu en chlorhydrate de l'ester benzoïque de l'anilinopropanol-1-2



On isole en effet celui ci à partir de cette solution chlorhydrique de la façon suivante. Après 24 heures de contact on dilue avec un peu d'eau, on extrait avec de l'éther pour éliminer une petite quantité d'acide benzoïque qui s'est formée et l'amide non transformé, puis on filtre en présence de noir animal. Il se dépose alors peu à peu dans la solution aqueuse de fines aiguilles blanches et soyeuses réunies en houppettes, fondant à 137° . Ce produit est très peu soluble à froid dans l'eau acidulée mais très soluble à l'ébullition. Il est dissocié partiellement par l'eau pure, et totalement par les alcalis, en libérant une base d'abord huileuse, mais qui se solidifie rapidement en aiguilles. $F = 60^\circ$ (recr. dans l'alcool dilué ou dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole). Cette base est distillable sans altération à 215° - 217° sous 15 mm. C'est certainement l'ester benzoïque de l'anilinopropanol-1-2 et le sel fondant à 137° est son chlorhydrate. En effet l'analyse montre que c'est un isomère du benzanilidopropanol-1-2 :

Analyse de la base $F = 60^\circ$. — Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: N, 5,49. Tr. : N, 5,488 o/o.

Analyse du chlorhydrate $F = 137^\circ$. — Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$: Cl, 12,15. Tr. : Cl, 11,98 o/o.

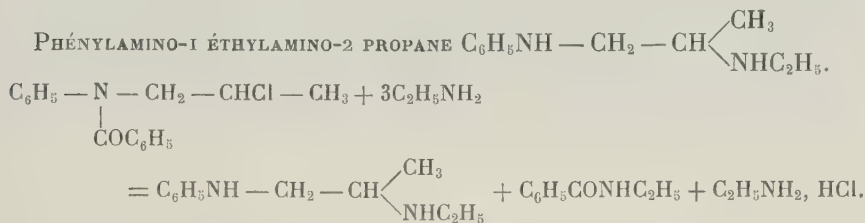
D'autre part, ce n'est pas le benzanilidopropanol-1-2 lui-même car les points de fusion sont différents (60° au lieu de 80°) et le mélange de ces deux produits fond beaucoup plus bas (vers 50°). Enfin leur comportement vis-à-vis de l'acide chlorhydrique dilué à froid est tout différent : l'amide-alcool reste inchangé alors que l'amino-ester se transforme en quelques minutes en chlorhydrate beaucoup plus volumineux fondant à 137° et soluble à l'ébullition.

Je n'ai pas pu obtenir la transformation inverse, c'est-à-dire celle de l'amino-ester en amide-alcool. On sait que dans le cas des amino-alcools dans lesquels la fonction aminée est aliphatique, cette transformation est au

contraire spontanée et souvent très rapide. Je renvoie à ce sujet au chapitre II (p. 43) où j'ai déjà traité de ces transpositions à propos du benzamidopropanol-1-2.

PRÉPARATION DU BENZANILIDOPROPANE-1-2. — La chloruration du benzanilidopropanol-1-2 s'effectue au moyen du chlorure de thionyle en présence de pyridine et en solution chloroformique, suivant la technique que j'ai déjà décrite (p. 40). On obtient une huile brun verdâtre qui cristallise partiellement lorsqu'on frotte avec une baguette de verre si la température ambiante est suffisamment basse. On la recristallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Ce produit forme de gros cristaux transparents qui sont souillés par une huile brun verdâtre qu'il est très difficile d'éliminer, parce que tous les solvants qui dissolvent l'huile dissolvent également les cristaux. Une portion séchée soigneusement sur terre poreuse fond à 54°.

Analyse. — Calc. pour $C_{16}H_{16}ONCl$: N, 5,117 ; Cl, 12,95. Tr. : N, 5,138 ; Cl, 12,53 o/o.



On chauffe en tube scellé 1 mol. (6 gr.) de benzanilidochloropropane-1-2 avec 3 mol. (3 gr.) d'éthylamine anhydre à 160° pendant 12 heures. Après ouverture du tube on reprend par l'éther anhydre, on essore les cristaux de chlorhydrate d'éthylamine qu'on lave avec de l'éther, puis on évapore les solutions éthérées à sec. On neutralise alors par l'acide chlorhydrique N en présence d'*o*-crésolsulfonephthaléine (virage du pourpre au jaune) ou de tournesol (virage du bleu à la teinte sensible). On neutralise ainsi uniquement les fonctions aminées fortes. La solution aqueuse neutre est lavée avec de l'éther, puis évaporée à sec dans le vide. On obtient le monochlorhydrate du phénylamino-1 éthylamino-2 propane. $F = 141^\circ$ (recr. dans la méthyléthylcétone). Tablettes blanches (Rendement 1 gr. environ).

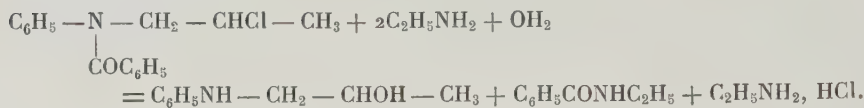
Analyse. — Calc. pour $C_{11}H_{19}N_2Cl$: N, 13,05 ; Cl, 16,51. Tr. : N, 13,23 ; Cl, 16,86 o/o.

L'action des alcalis libère la base, qui cristallise dans l'éther de pétrole en belles aiguilles blanches et brillantes. $F = 75^\circ$.

Analyse. — Calc. pour $C_{11}H_{18}N_2$: N, 15,72. Tr. : N, 15,92 o/o.

La solution éthérée contenant les bases faibles et les produits non alcalins est évaporée à sec. On neutralise le résidu par l'acide chlorhydrique N en présence d'hélianthine. La solution aqueuse (contenant les bases faibles) est ensuite lavée avec de l'éther et évaporée à sec dans le vide. On obtient ainsi un chlorhydrate qui est identique au chlorhydrate de l'*anilinopropanol-1-2*.

F = 98° (recr. dans la méthyléthylcétone) (2 gr. env.). La formation de cet amino-alcool ne peut s'expliquer que par la présence d'une petite quantité d'eau dans le tube scellé, soit que l'éthylamine ne soit pas tout à fait anhydre, soit que de la vapeur d'eau se condense dans le tube pendant qu'on le scelle.

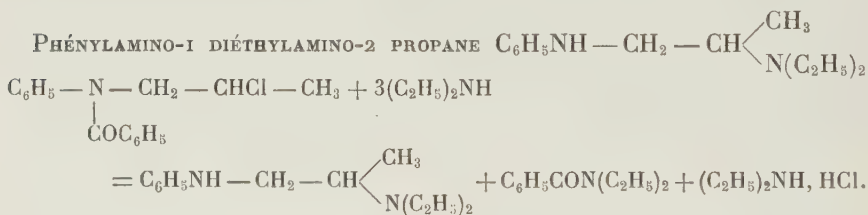


Il suffit de très peu d'eau pour que cette réaction s'effectue : ainsi une proportion de 1 cm³ d'eau pour 60 gr. de benzanilidochloropropane-1-2 transformera 50 o/o de ce produit en anilinopropanol-1-2.

La solution étherée contenant les produits neutres est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. On obtient ainsi un produit cristallisé qui fond à 70°-71° après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole (1 gr. env.). C'est de l'éthylbenzamide $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHC}_2\text{H}_5$.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}$: N, 9,394. Tr. : N, 9,340 o/o.

On voit ainsi que la réaction de l'éthylamine avec le benzanilidochloropropane-1-2 s'accompagne d'une débenzoylation. On n'obtient pas trace de benzanilido-1 éthylamino-2 propane, mais seulement la base non benzoylée (anilino-1 éthylamino-2 propane), d'une part, et la benzoyléthylamine (éthylbenzamide) d'autre part. Il en est de même, comme nous allons le voir, avec les bases secondaires (diéthylamine, pipéridine). Mais ici il ne se forme pas d'anilinopropanol-1-2, sans doute parce que la diéthylamine et la pipéridine n'absorbent pas aussi facilement l'humidité que la mono-éthylamine.



1 mol. de benzanilidochloropropane-1-2 est chauffée en tube scellé à 160° pendant 12 heures avec 3 mol. de diéthylamine. On reprend ensuite par l'éther ; la solution étherée est lavée à l'eau pour éliminer l'excès de diéthylamine, puis évaporée. On neutralise par l'acide chlorhydrique N en présence de tournesol (l'o-crésolsulfonephthaléine ne convient pas ici, la fonction aminée étant moins forte que dans le cas précédent). La solution aqueuse neutre est alors lavée à l'éther qui dissout les corps neutres, puis alcalinisée et extraite à l'éther. La solution étherée, séchée et évaporée fournit la base. Eb_{18 mm.} = 150°.

Analyse. — Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$: N, 13,58. Tr. : N, 13,30 o/o.

Réfraction moléculaire :

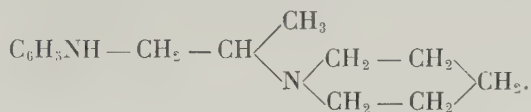
$$\begin{array}{l} \text{PM} = 206,188 ; \quad n_D^{23} = 1,521 ; \quad d_{23} = 0,9304 ; \\ \text{RM} = 67,48 ; \quad \text{Calc. } 67,44. \end{array}$$

Je ne suis pas parvenu à faire cristalliser le chlorhydrate de cette base.

La solution étherée contenant les corps neutres, séchée et évaporée, fournit une huile. $Eb_{15\text{ mm.}} = 149^\circ$. C'est le *diéthylbenzamide* $C_6H_5CON(C_2H_5)_2$.

Analyse. — Calc. pour $C_{11}H_{15}ON$: N, 7,91. Tr. : N, 7,576 o/o.

PHÉNYLAMINO-1 PIPÉRIDINO-2 PROPANE



On remplace dans la préparation précédente la diéthylamine par la pipéridine et on opère exactement de la même façon. $Eb_{17\text{ mm}} = 174^\circ-176^\circ$.

Analyse. — Calc. pour $C_{14}H_{22}N_2$: N, 12,83. Tr. : N, 12,80 o/o.

Je n'ai pas réussi non plus à faire cristalliser le chlorhydrate de cette base.

On retrouve comme sous-produit de la réaction la benzoylpipéridine (*pipéridylbenzamide*). $Eb_{14\text{ mm.}} = 195^\circ-197^\circ$, $F = 51^\circ$, identique avec le produit de la benzoylation directe de la pipéridine par le chlorure de benzoyle.

CHAPITRE IV

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

L'étude pharmacodynamique de la N-phényléthylènediamine et de ses dérivés montre que ces diamines manifestent des propriétés physiologiques relevant de trois mécanismes principaux :

1° La plupart des N-arylalcoylènediamines dans lesquelles la fonction aminée aliphatique est primaire, et surtout les dérivés possédant une ou deux fonctions phénol en méta ou en para, possèdent une activité *sympathomimétique* dont il faut sans doute voir la source dans l'analogie de structure qui existe entre la N-phényléthylènediamine et la phényléthylamine.

2° De même que dans la série de la phényléthylamine ou dans celle de la phénoxyéthylamine, l'introduction de nouveaux radicaux sur l'une ou l'autre des fonctions amines tend à transformer cette action sympathomimétique en une action *sympatholytique*.

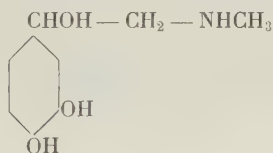
3° Comme je l'ai signalé dans l'introduction, un certain nombre de ces bases sont douées de propriétés *antagonistes de l'histamine* qui leur confèrent un grand intérêt au point de vue thérapeutique dans tous les états allergiques (urticaire, asthme, etc.). Les travaux de D. Bovet et A.-M. Staub [17], puis de Halpern [17 bis], ont montré, en effet, que certaines N-arylalcoylènediamines bi-tertiaires, et au premier chef la N-phényl N-benzyl N'N'-diméthyléthylènediamine (2.339 RP) manifestent une activité antihistaminique et antiallergique dix à vingt fois plus intense que celle qui avait été reconnue précédemment à diverses substances des séries de la phénoxyéthylamine, des éthers-oxydes phénoliques du diphenyle, des aminométhylbenzodioxans, etc.

I

PROPRIÉTÉS SYMPATHOMIMÉTIQUES DE LA N-PHÉNYLÉTHYLÈNEDIAMINE ET DE SES DÉRIVÉS

L'adrénaline, comme hormone médullo-surrénale, d'une part, comme intermédiaire chimique au niveau des terminaisons des nerfs sympathiques, d'autre part, joue dans l'organisme un rôle important en modifiant l'économie sécrétrice, motrice et métabolique des principaux viscères. Ses effets pharmacodynamiques peuvent être reproduits par un grand nombre de drogues, les poisons sympathomimétiques, d'une grande activité thérapeutique. On peut, un peu arbitrairement, appeler sympathomimétiques les substances dont les effets, essentiellement périphériques, s'exercent dans le même sens que ceux de l'adrénaline, tout au moins dans deux domaines principaux : leur administration est suivie à la fois d'une hypertension liée à la vasoconstriction des capillaires et à l'accroissement du débit cardiaque, et d'un abaissement du tonus de certains muscles lisses (musculature de l'intestin ou musculature de l'utérus non gravide de chatte, par exemple). Ce sont là les critères qu'utilisaient déjà Barger et Dale dans leur mémoire de 1910 [113].

L'adrénaline étant une dihydroxyphényléthanolméthylamine,



les recherches des premiers auteurs qui ont tenté de synthétiser des substances possédant des propriétés pharmacodynamiques voisines se sont tout naturellement orientées vers les dérivés de la phényléthylamine. Dès 1910, Barger et Dale avaient cependant relevé l'analogie entre l'action sur l'organisme des dérivés de la phényléthylamine et les effets hypertenseurs de certaines amines aliphatiques. Actuellement on a reconnu des propriétés sympathomimétiques à des substances appartenant à une vingtaine de séries chimiques distinctes, qui toutes présentent des points communs avec la série de la phényléthylamine.

Je décrirai d'abord rapidement les propriétés pharmacodynamiques de la N-phényléthylènediamine, que j'ai déjà signalées ailleurs [20 bis]. Puis j'étudierai les variations apportées à son action par différentes substitutions opérées sur la molécule de cette diamine.

A. — Propriétés pharmacodynamiques de la N-phényléthylènediamine $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ (1540 F). — La phényléthylènediamine (1540 F) produit des effets hypertenseurs, cardio-accélérateurs et

analeptiques que ne manifestent ni l'éthylènediamine non substituée, ni les diverses alcoylènediamines dont les propriétés physiologiques ont été étudiées jusqu'à ce jour (1).

0 mgr. 5 à 10 mgr. de 1540 F par kilogramme d'animal provoquent, lorsqu'ils sont injectés par voie intraveineuse au chien chloralosé, une hypertension durable et comparable, quoique légèrement inférieure, à celles produites par la phényléthylamine et par l'éphédrine. Le rapport entre les doses hypertensives d'adrénaline et de 1540 F varie entre 1/500 et 1/1000.

Cette hypertension est d'origine périphérique ; elle n'est pas modifiée par la surrénalectomie double ; elle est supprimée ou fortement atténuée, mais non inversée, par les sympatholytiques (diéthylaminométhylbenzodioxan (883 F) et pipéridinométhylbenzodioxan (933 F)).

Si l'on injecte de fortes doses de produit (20 à 50 mgr. par kgr.) l'élévation de la tension artérielle est précédée par un abaissement de cette tension.

Le 1540 F amène en outre une constriction des capillaires au niveau de la rate et du rein, une faible accélération du rythme cardiaque, et une augmentation de l'amplitude des contractions de l'oreillette et du ventricule enregistrées mécaniquement sur le cœur suspendu *in situ*.

La musculature lisse de l'intestin, isolé ou *in vivo*, paraît très peu sensible à cette substance.

Le taux de la glycémie est augmenté chez le lapin.

Enfin la phényléthylènediamine possède une action sur le système nerveux central et médullaire qui se manifeste par des propriétés excito-respiratoires et toniques rappelant celles de la phénylisopropylamine. Des propriétés analogues avaient déjà été signalées chez certains dérivés phénoliques de la phényléthylènediamine dans lesquels la fonction aminée aliphatique est tertiaire [114]. Comme je l'ai indiqué dans l'introduction, l'un de ces produits, la N-*m*-hydroxyphényl N-éthyl N'-diéthyléthylènediamine, accompagné d'un dérivé de la phénylisopropylamine, le *m*-hydroxyphényl-1 amino-2 propanol, constitue l'Icoral, médicament analeptique mis au point par l'I. G. Farbenind. [14]. L'injection de 1540 F est suivie d'une très nette accélération de la respiration chez le chien et le lapin.

B. — Effets des substitutions sur le noyau benzénique. — Dans la série de la N-phényléthylènediamine, comme dans celle de la phényléthylamine, l'introduction d'une ou de plusieurs fonctions phénoliques dans le noyau benzénique est susceptible d'exalter l'action hypertensive et d'accroître le caractère sympathomimétique de ces bases. Par contre la présence sur le noyau de groupements méthoxy- ou amino- est défavorable et diminue l'activité sympathomimétique.

a) DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES. — Les trois dérivés monophénoliques de la phényléthylènediamine ont été étudiés. L'adjonction d'un hydroxyle en position ortho (N-(*o*-hydroxyphényl)éthylènediamine (1996 F)) ne modifie guère l'action du 1540 F. Par contre la N-(*p*-hydroxyphényl)éthylènediamine

(1) Voir l'ouvrage de M. Guggenheim. *Die biogenen Aminen*. S. Karger édit., Bâle, 1940 (pp. 230-232).

(1951 F) et surtout la N-(*m*-hydroxyphényl)éthylènediamine (1649 F) provoquent une hypertension plus importante et plus durable que ne fait l'amine non substituée.

TABLEAU I

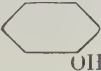
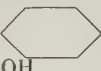
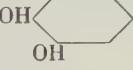
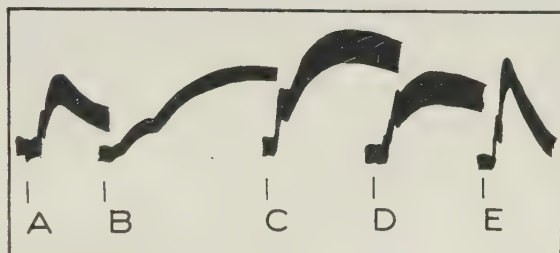
N°	Formules	Effet sur la pression	Action hypertensive par rapport à l'adrénaline
1540 F	 NH — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂	Hypertension durable	1/500-1/1.000
1996 F	 NH — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂	Hypertension durable	1/500-1/1.000
1649 F	 NH — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂	Hypertension durable	1/100-1/200
1951 F	 NH — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂	Hypertension durable	1/500
1687 F	 NH — CH ₂ — CH ₂ — NH ₂	Hypertension très brève	1/250

Fig. 2. — Propriétés hypertensives de la N-phényl-éthylènediamine et de ses dérivés phénoliques.

Chien chloralosé. Enregistrement de la pression carotidienne. Injections dans la veine saphène à la dose de 1 mg./kg.



- En A : N-phényléthylènediamine (1540 F) ;
 — B : N-(*o*-hydroxyphényl)éthylènediamine (1996 F) ;
 — C : N-(*m*-hydroxyphényl)éthylènediamine (1649 F) ;
 — D : N-(*p*-hydroxyphényl)éthylènediamine (1951 F) ;
 — E : N-(dihydroxy-3-4-phényl)éthylènediamine (1687 F).

L'introduction d'un second hydroxyle phénolique (N-(dihydroxy-3-4-phényl)éthylènediamine (1687 F)) n'augmente pas l'action hypertensive (le coefficient d'activité par rapport à l'adrénaline est 1/250). Par contre elle a pour effet d'en raccourcir la durée : la hausse de tension provoquée par le 1687 F est encore plus rapide et plus éphémère que celle produite par l'adrénaline elle-même. Il faut sans aucun doute voir la cause de ce fait dans l'extrême oxydabilité de la molécule.

b) DÉRIVÉS MÉTHOXYLÉS ET AMINÉS. — Les trois monométhoxyphényl-éthylènediamines (dérivés ortho- (1953 F), méta- (1721 F) et para- (1952 F)) sont

hypertensives mais plus faiblement que le 1540 F lui-même. La présence d'un second méthoxyle supprime complètement l'action : la N-(diméthoxy-3-4-phényl)éthylènediamine (1722 F) est hypotensive.

Les dérivés aminés : N-(*o*-aminophényl)éthylènediamine (1748 F), N(*m*-aminophényl)diamine (2039 F) et N-(*p*-aminophényl)éthylènediamine (1957 F) produisent une très faible élévation de pression. L'action rapportée à celle de l'adrénaline est seulement de 1/20.000.

c) DÉRIVÉ NAPHTALÉNIQUE. — On a essayé la N- β -naphtyléthylènediamine (1752 F). Elle est hypotensive et ne manifeste plus aucune des propriétés sympathomimétiques de la N-phényléthylènediamine.

C. — Effets des modifications apportées à la chaîne hydrocarbonée.

— a) N-ARYLPROPYLÈNEDIAMINES. — De même que dans la série de la phényl-

TABLEAU II

N°	Formules	Action hypertensive par rapport à l'adrénaline
1540 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	1/500-1/1.000
1747 F	 $\text{NH} - \text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{matrix}$	1/2.000
1906 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	1/500
2016 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	1/500

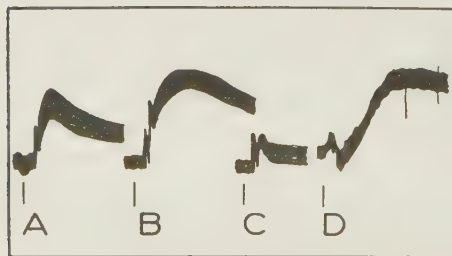


Fig. 3. — Propriétés hypertensives de la N-phényléthylènediamine, des N- et N'-phénylpropylènediamines et de la N-phényltriméthylènediamine.

Chien chloralosé. Enregistrement de la pression carotidienne. Injections dans la veine saphène à la dose de 5 mg./kg.

En A : N-phényléthylènediamine (1540 F) ;
 — B : N-phénylpropylènediamine (1906 F) ;
 — C : N'-phénylpropylènediamine (1747 F) ;
 — D : N-phényltriméthylènediamine (2016 F).

éthylamine, la méthylation de la chaîne aliphatique en alpha par rapport au noyau (N'-phénylpropylènediamine (1747 F)) diminue l'action hypertensive ;

en bêta, par contre (N-phénylpropylènediamine (1906 F)), elle l'augmente très notablement.

Les isomères optiques des deux phénylpropylènediamines ont été essayés : leur activité physiologique est identique à celle des bases racémiques correspondantes, contrairement à ce qui se passe pour l'adrénaline ou l'éphédrine.

Comme dans le cas de la N-phényléthylènediamine, l'adjonction d'un hydroxyle phénolique à la molécule du 1747 F en para ou en méta (N'-(*p*-hydroxyphényl)propylènediamine (1981 F) et N'-(*m*-hydroxyphényl)-propylènediamine (1992 F)) exalte son action hypertensive : la hausse de pression provoquée par le 1981 F est durable et le coefficient d'activité de ce produit par rapport à l'adrénaline est de 1/1.000 à 1/2.000, voisin de celui de la N-(*p*-hydroxyphényl)éthylènediamine (1951 F).

b) N-ARYLTRIMÉTHYLÈNEDIAMINES. — On sait depuis Barger et Dale que l'action sympathomimétique des dérivés de la phényléthylamine est favorablement influencée par la position de la fonction aminée en bêta par rapport au noyau aromatique : la benzylamine, l' α -phényléthylamine, la γ -phénylpropylamine et ses homologues supérieurs présentent toutes une activité physiologique très inférieure à celle de la β -phényléthylamine. Il en est de même dans bien d'autres domaines de la pharmacodynamie du système nerveux végétatif : que l'on étudie les effets parasympathomimétiques des cholines, l'activité parasympatholytique des esters de l'acide mandélique et de l'acide tropique, ou bien les propriétés sympatholytiques des éthers phénoliques, la « règle » de la fonction aminée en bêta se trouve maintes et maintes fois vérifiée.

On pouvait donc s'attendre à ce que la N-phényltriméthylènediamine et ses dérivés fussent moins actifs que les corps de la série de la N-phényléthylènediamine. En réalité c'est le contraire qui se produit.

On a étudié la N-phényltriméthylènediamine (2016 F) et son dérivé *p*-phénolique, la N-(*p*-hydroxyphényl)triméthylènediamine (2032 F) (fig. 4). Dans les expériences comparatives effectuées sur le chien, le 2016 F et le 2032 F se sont montrés respectivement environ deux fois plus actifs que les dérivés correspondants de l'éthylènediamine, la phényléthylènediamine (1540 F) et la *p*-hydroxyphényléthylènediamine (1951 F).

L'hypertension provoquée par le 2016 F est parfois précédée d'un crochet d'hypotension ; elle est souvent d'une durée plus brève que celle causée par le 1540 F. A doses élevées (30 mgr. par kilogramme) ce produit est hypoten-

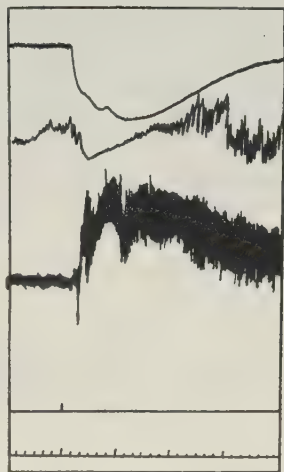


Fig. 4. — Hypertension, vasoconstriction et diminution du tonus intestinal provoquées par la N-(*p*-hydroxyphényl)triméthylènediamine (2032 F).

Chien chloralosé. De haut en bas : oncogramme rénal, inscription de la motilité intestinale, tracé de la pression carotidienne, signal de l'injection et temps. Injection de 10 mg./kg. de 2032 F dans la veine saphène.

seur. Cependant ces diverses manifestations sont assez variables d'un animal à l'autre.

Quant au 2032 F, ses effets sont non seulement plus intenses mais aussi plus rapides que ceux qui suivent l'administration du 1951 F ; son action est cependant un peu moins durable. L'hypertension produite par le 2032 F est fortement déprimée par une injection préalable de pipéridinométhylbenzodioxan.

D. — Effets des substitutions sur la fonction aminée aliphatique. —

La N-phényl N'-méthyléthylènediamine $C_6H_5NH-CH_2-CH_2-NHCH_3$ (2017 F) a été préparée. C'est un produit moins hypertenseur que le 1540 F. A dose moyenne la hausse de la pression artérielle est précédée par une brève chute tensionnelle ; à dose élevée, cette amine est hypotensive.

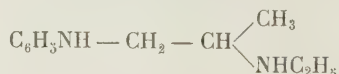
Le dérivé diéthylaminé correspondant $C_6H_5NH-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$ (1167 F) est peu toxique, peu actif, hypotenseur à dose élevée.

Dans la série de la N'-phénylpropylènediamine, plusieurs bases méthylaminées et diéthylaminées ont été étudiées. Les amines tertiaires, telles que la N'-phényl NN-diéthylpropylènediamine (1974 F) et la N'-m-hydroxyphényl NN-diéthylpropylènediamine (1983 F) sont, là encore, inactives. Par contre, l'amine secondaire, la N'-phényl N-méthylpropylènediamine (1913 F) est plus fortement hypertensive que la base correspondante à fonction aminée primaire.

TABLEAU III

N°	Formules	Effet sur la pression	Action hypertensive par rapport à l'adrénaline
1747 F		Hypertension	1/2.000
1913 F		Hypertension	1/1.000
1974 F		Peu actif	
1983 F		Peu actif Hypotension passagère	

Le dérivé éthylé de la N-phénylpropylènediamine



(2021 F) se montre très peu actif sur la pression. On retrouve là l'action défavorable du groupement éthyle qu'on observe dans la série de la phényl-

éthylamine : par exemple la dihydroxy-3-4 phényléthanoléthylamine, qui ne diffère de l'adrénaline que par la substitution du radical éthyle au méthyle fixé sur l'azote aliphatique, est très peu sympathomimétique.

E. — *Effets des substitutions sur la fonction aminée aromatique.*

— Les diamines de formule générale : $\text{Ar} - \underset{\text{R}}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ dans

lesquelles R représente un radical alcoyle ou bien une chaîne hydrocarbonée portant une fonction aminée, sont moins actives que les bases non substituées correspondantes, dans lesquelles $\text{R} = \text{H}$. Les activités pharmacodynamiques du 2020 F ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{CH}_3$) et du 1551 F ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) ont été comparées avec celles de la N-phényléthylènediamine :

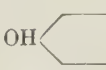
TABLEAU IV

N°	Formules	Effet sur la pression	Action hypertensive par rapport à l'adrénaline
1540 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Hypertension	1/500-1/1.000
2020 F	 $\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{matrix}$	Hypertension	1/2.000
1551 F	 $\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{matrix}$	Hypotension	

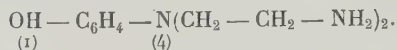
Le dérivé méthylé (2020 F) est moins hypertenseur que le 1540 F ; le dérivé éthylé (1551 F) est hypotenseur à dose élevée, inactif à faible dose.

De même la N-éthyl N-(p-hydroxyphényl)éthylènediamine (1959 F) est plus faiblement hypertensive que le 1951 F :

TABLEAU V

N°	Formules	Action hypertensive par rapport à l'adrénaline
1951 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	1/500
1959 F	 $\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{matrix}$	1/2.000

Enfin un dérivé dans lequel l'atome d'azote nucléaire est substitué par une chaîne éthylaminée, a été préparé : le 1601 F



Il est très légèrement hypertenseur (coefficient d'activité par rapport à l'adrénaline = 1/5.000).

II

PROPRIÉTÉS SYMPATHOLYTIQUES DES DÉRIVÉS SUBSTITUÉS DE LA N-PHÉNYLÉTHYLÈNEDIAMINE

De faibles modifications à la structure des amines sympathomimétiques suffisent souvent pour transformer celles-ci en substances paralysant le sympathique. Déjà en 1927, dans un travail rarement cité, Loewe [115], décrivant

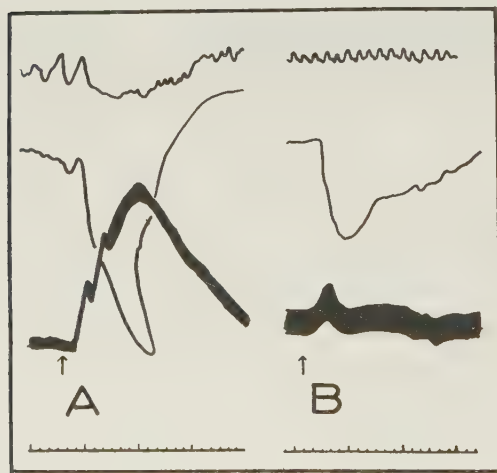


Fig. 5. — Antagonisme exercé par la N-phényl N-isopropyl N'N'-diéthyléthylènediamine (1709 F) vis-à-vis des effets tensionnels de l'adrénaline.

Chien chloralosé. De haut en bas : enregistrement des contractions intestinales, du volume rénal, de la pression carotidienne et du temps.

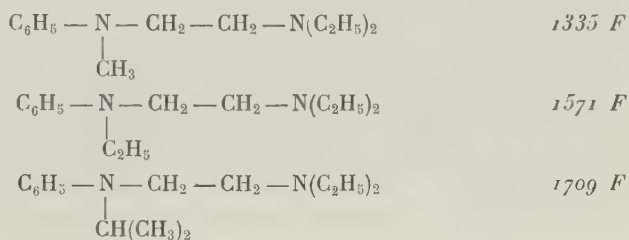
En A et B l'animal reçoit à deux reprises, en injection dans la veine saphène, 0,01 mg./kg. de chlorhydrate d'adrénaline.

Entre A et B l'animal a reçu par la même voie 20 mg./kg. de 1709 F. Les effets de l'adrénaline sur la pression et sur la motilité intestinale sont en grande partie abolis.

les propriétés sympatholytiques de divers dérivés phénoliques de la phényl-éthylamine, signalait la similitude entre la constitution chimique des poisons sympathomimétiques et celle de leurs antagonistes pharmacodynamiques. Cette similitude se retrouve dans de nombreuses séries chimiques. Ainsi plusieurs dérivés de la β -phényléthylamine sont sympatholytiques (Raymond-Hamet [5], Orzechowski [116]). De même, dans les séries de la phénoxy-éthylamine (Bovet, Simon et Druet [117]), du phénylamino-éthylsulfure, et de la phényléthanolhydrazine (Benoit, Bovet [20] [118]), il existe de très

faibles différences de structure entre les bases dont l'action rappelle celle de l'adrénaline et celles qui, au contraire, diminuent ou inversent l'hypertension provoquée par l'hormone surrénale. A ces observations viennent s'ajouter celles de Fasset et Hjort [119] sur les tétrahydro-isoquinoléines, et celles de Hartmann et Isler sur les imidazolines 2- substituées [18].

En ce qui concerne la série de la N-phényléthylènediamine, nous avons vu que le dérivé de cette base substitué à l'*azote aliphatique* par deux radicaux éthyles (1167 F) avait une très faible activité physiologique. Si l'on opère maintenant sur l'*azote aromatique* du 1167 F des substitutions par différents radicaux hydrocarbonés, on voit apparaître des propriétés antagonistes vis-à-vis de l'hypertension adrénalinique. La N-méthyl N-phényl N'N'-diéthyléthylènediamine (1335 F) et la N-éthyl N-phényl N'N'-diéthyléthylènediamine (1571 F) sont relativement peu actives mais la N-isopropyl N-phényl N'N'-diéthyléthylènediamine (1709 F) s'oppose nettement aux effets tensionnels de l'adrénaline (fig. 5).



Les effets sympatholytiques du 1709 F ne sont pas aussi réguliers que ceux des dérivés de la phénoxyéthylamine. Les résultats sont susceptibles de varier d'une expérience à l'autre. La dose nécessaire pour qu'apparaisse l'action antagoniste est de l'ordre de 20 mgr. (par kgr.) de base injectée par voie intraveineuse. Dans huit expériences au cours desquelles le 1709 F a été administré au chien chloralosé, il a été observé deux fois une diminution de moitié de l'hypertension adrénalinique, cinq fois la suppression complète de l'hypertension provoquée par de faibles doses d'hormone surrénale, une fois seulement une inversion typique.

III

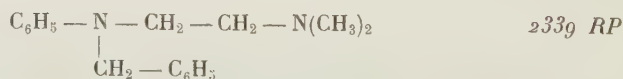
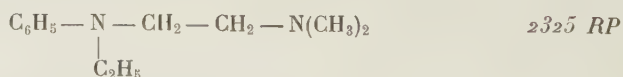
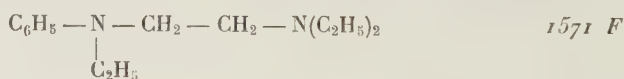
PROPRIÉTÉS ANTIHISTAMINIQUES DES DÉRIVÉS SUBSTITUÉS DE LA N-PHÉNYLÉTHYLÈNEDIAMINE

L'expression d'« hormone tissulaire » (« Gewebshormon ») est celle qui paraît répondre le mieux aux données que nous possédons actuellement sur l'histamine. Contrairement aux hormones vraies, l'histamine, en effet, n'est pas sécrétée par une glande endocrine : elle n'est pas sécrétée du tout.

Elle est présente dans les différents tissus des mammifères ; on la retrouve dans le poumon, le foie, la rate, la peau, le cœur, la musculature lisse et striée, le sang, à des taux variant de 0,1 à 10 mgr. par kilogramme. D'autre part, l'histamine ne correspond dans l'ensemble que très imparfaitement à la conception finaliste que l'on se fait habituellement d'une hormone. La fonction physiologique de cette substance ne nous apparaît pas encore très clairement. Elle a surtout suscité de l'intérêt par les manifestations toxiques qu'elle provoque et par le rôle qu'elle joue au cours de nombreux processus pathologiques qui paraissent liés à une teneur exagérée des humeurs en histamine libre. Il faut placer au premier rang de ces affections les maladies dites allergiques : accidents anaphylactiques, chocs sériques, asthme, urticaire.

Les dérivés antihistaminiques de la N-phényléthylènediamine présentent vis-à-vis de l'histamine un *antagonisme vrai* au sens pharmacodynamique du mot ; le phénomène est du même ordre que celui qui oppose l'atropine à l'acétylcholine ou les sympatholytiques à l'adrénaline. L'expression même d'antihistaminique et la notion qu'elle recouvre ont été introduites en pharmacodynamie au cours d'études sur les propriétés de certains dérivés de la phénoxy-éthylamine. Mais elle n'a pris sa pleine signification et n'a reçu sa consécration clinique qu'à la suite des travaux entrepris par D. Bovet et A.-M. Staub, et poursuivis par Halpern, dans la série de la phényléthylènediamine. On trouvera dans la thèse de A.-M. Staub [17] et dans la publication d'Halpern [17 bis] les détails expérimentaux de ces recherches. Nous nous bornerons à en résumer ici les conclusions.

Propriétés pharmacodynamiques des antihistaminiques dérivés de la N-phényléthylènediamine. — Trois dérivés de la phényléthylènediamine sont doués de propriétés antihistaminiques : ce sont la N-phényl N-éthyl N'N'-diéthyléthylènediamine (1571 F), la N-phényl N-éthyl N'N'-diméthyl-éthylènediamine (2325 RP) et la N-phényl N-benzyl N'N'-diméthyl-éthylènediamine (2339 RP) :



Les propriétés pharmacodynamiques du 1571 F (dont la préparation est décrite dans la partie chimique de cette thèse) ont été étudiées par A.-M. Staub en 1938. Cette substance neutralise dans les conditions habituelles 4 à 6 doses toxiques d'histamine chez le cobaye. L'action du 2325 RP et du 2339 RP a été mise en évidence par Halpern. Ces deux dérivés possèdent une activité antagoniste considérable, manifeste vis-à-vis de 60 à

So doses toxiques d'histamine. Le 233g RP offre sur le 2325 RP l'avantage d'une toxicité moindre et d'une action plus durable.

Ces drogues augmentent la résistance du cobaye à l'action toxique de l'histamine, de sorte que la dose minimum mortelle se trouve considérablement élevée. Elles empêchent le spasme provoqué par l'histamine sur les muscles lisses (intestin, estomac, utérus, bronches). Cette protection s'étend aux accidents anaphylactiques : l'injection déchainante d'un antigène à l'animal sensibilisé reste sans effet si elle est pratiquée pendant les heures qui suivent l'administration d'un antihistaminique, et le médicament supprime également *in vitro* le phénomène de Dale sur l'intestin anaphylactisé.

L'injection de ces substances est suivie de divers symptômes dont on trouvera la description dans les travaux déjà cités de Staub et d'Halpern (excitation centrale, irritation locale, contractions des muscles lisses, hypotension faible). Les effets sur la pression artérielle sont peu marqués : il ne paraît rien rester de l'activité sympathomimétique de la N-phényléthylènediamine dans les substances qui dérivent de cette base par la substitution complète des deux atomes d'azote.

Il est remarquable de constater que l'administration à l'animal normal ou à l'homme sain de doses élevées de ces amines, bien supérieures aux doses actives, n'est suivie d'aucun trouble physiologique caractéristique.

Relations entre la structure et l'activité antihistaminique. — La structure des substances antihistaminiques dont il vient d'être question peut être schématisée par la formule générale suivante :

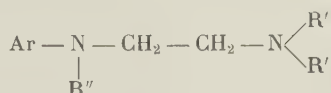


TABLEAU VI

N ^o	Formules	Indice antihistaminique (1)
1540 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	1
1551 F	 $\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{matrix}$	1
1167 F	 $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1
1571 F	 $\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	4-6

(1) Nombre de doses minima mortelles d'histamine nécessaires pour tuer l'animal protégé par 5 mgr. de produit injecté dans la veine.

dans laquelle R' et R'' représentent des radicaux hydrocarbonés. L'activité antihistaminique n'apparaît que lorsque les deux atomes d'azote sont entièrement substitués : les dérivés de la phényléthylènediamine dans lesquels l'une des fonctions aminées est primaire ou secondaire, sont totalement dépourvus d'action (tableau VI).

On a opéré diverses substitutions sur la fonction aminée aromatique (radical R'' = méthyle (1335 F), éthyle (1571 F), isopropyle (1709 F), benzyle). Les radicaux éthyle et surtout benzyle exercent une action favorable sur l'activité. Enfin Halpern a bien mis en évidence les effets très favorables du remplacement des radicaux éthyliques fixés sur la fonction aliphatique par des radicaux méthyles (R' = CH₃). Le 2325 RP (N-phényl N-éthyl N'N'-diméthyléthylènediamine) est en effet 10 fois plus actif que le 1571 F (N-phényl NN'N'-triéthyléthylènediamine) :

		Indice antihistaminique
1571 F	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	4 à 6
2325 RP	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	60

Les dérivés pipéridiniques sont moins actifs que le 1571 F lui-même. Il en est de même pour de nombreux dérivés portant diverses substitutions sur le noyau benzénique (voir thèse de A.-M. Staub (17)).

Le domaine des antihistaminiques est encore trop peu exploré pour que nous puissions nous faire une idée très précise de la physionomie de cette famille pharmacodynamique. Il est certain que l'intérêt thérapeutique qui s'attache à ces substances suscitera de nouvelles recherches. On peut noter seulement que leur molécule contient une chaîne alcoylaminée — CH₂ — CH₂ — N< qui est commune aux poisons du système nerveux végétatif appartenant aux groupes de la choline, de l'adrénaline et de l'histamine elle-même ; d'autre part, comme cette dernière base, ce sont des polyamines.

Si, dans la série de la N-phényléthylènediamine, on rencontre côte à côte des substances sympathomimétiques, sympatholytiques et spasmolytiques, il est aisé de constater que les relations entre ces différentes propriétés et la constitution chimique sont régies par des lois tout à fait différentes suivant le type d'activité physiologique considéré, et que, en particulier, les substitutions qui influencent favorablement l'activité antihistaminique, n'ont pas du tout le même effet sur les autres propriétés de la molécule.

CONCLUSIONS

PARTIE CHIMIQUE

Les méthodes qui m'ont permis de préparer les N-arylalcoylènediamines sont, dans l'ensemble, des procédés classiques de la chimie organique. La méthode de Gabriel, en particulier, au moyen de laquelle j'ai obtenu un grand nombre de ces bases, est connue et employée depuis fort longtemps. J'en ai cependant modifié quelque peu la technique dans le but de faciliter la purification des produits. J'ai opéré, en premier lieu, la condensation du bromo-alcoylphtalimide avec l'arylamine à 100° au lieu de 150° ; dans ces conditions le produit de la réaction est d'emblée beaucoup plus pur et les rendements sont aussi bons, sinon meilleurs. En second lieu, j'ai purifié la (phtalimido alcoyl)arylamine formée en la transformant en chlorhydrate, ce qui permet d'éliminer quantitativement la *bis*-(phtalimido-alcoyl) arylamine qui se forme toujours en petite proportion dans cette réaction.

La préparation des N-aryléthylènediamines et des N-aryltriméthylènediamines, ainsi que celle des bases à fonction aminée aliphatique secondaire ou tertiaire, n'a présenté aucune difficulté particulière. Il n'en a pas été de même pour les phénylpropylènediamines. Aucune des méthodes classiques ne donne de bons rendements dans ce cas, ce qui m'a amené à en étudier successivement un certain nombre. Au cours de cette étude, qui forme la partie principale de ma thèse, j'ai utilisé quelques réactions entièrement nouvelles, telles que l'action des chloronitroparaffines sur l'aniline et la condensation des nitro-alcools aliphatiques avec l'aniline, avec perte d'eau : ces deux réactions fournissent les anilino-nitroparaffines, dont la réduction permet d'obtenir les N-phénylalcoylènediamines. La préparation des phénylpropylènediamines par l'hydrolyse de leurs dérivés benzoylés m'a conduit à faire quelques observations sur la transposition des amino-esters en amides-alcools, et sur les diverses théories qui tentent d'expliquer ce phénomène. J'ai également cherché à obtenir la N'-phénylpropylènediamine par réduction de l'anilino-propionitrile : parmi les différents agents réducteurs que j'ai utilisés, un seul m'a permis d'atteindre le but, avec un rendement d'ailleurs médiocre (l'hydrogène sous pression en présence de nickel de Raney); d'autres ont scindé la molécule, soit au niveau du radical — CN, soit au niveau de l'azote aromatique; quelques-uns ont laissé le nitrile inaltéré.

J'ai observé ensuite une curieuse réaction qui, dans mon esprit, aurait dû me conduire à l'anilino-1 chloro-2 propane et, de là, aux dérivés de la N-phénylpropylènediamine substitués à l'azote aliphatique : l'action de

l'iodochloropropane-1-2 sur l'aniline. Au lieu de l'anilinochloropropane attendu, il s'est formé, d'une part, du propylène, et, d'autre part, une combinaison iodée instable de l'aniline qui s'est polymérisée aussitôt. J'ai obtenu comme sous-produit de cette réaction, non pas de l'iodhydrate d'aniline, mais du chlorhydrate.

Enfin j'ai effectué le dédoublement des N et N'-phénylpropylènediamines en leurs isomères optiques au moyen de l'acide tartrique. Le *l*-bitartrate de la N'-phénylpropylènediamine lévogyre, d'une part, le *l*-bitartrate de la N-phénylpropylènediamine dextrogyre, d'autre part, sont purs après quelques recristallisations. Leurs antipodes optiques sont obtenus, à partir des eaux-mères de cristallisation de ces sels, au moyen de l'acide *d*-tartrique. On passe ensuite aisément des tartrates aux bases et aux chlorhydrates optiquement purs.

PARTIE PHYSIOLOGIQUE

La N-phényléthylènediamine montre une activité sympathomimétique qui se manifeste surtout par ses effets hypertenseurs. Cette action est beaucoup plus durable, quoique beaucoup plus faible, que celle de l'adrénaline. Les différentes modifications apportées à la molécule de cette diamine produisent en général les mêmes résultats que dans la série de la phényléthylamine (exaltation de l'effet hypertenseur par un — OH en para ou en méta sur le noyau, et par un — CH₃ en bêta sur la chaîne; diminution ou suppression de l'effet hypertenseur par un — OCH₃ ou un — NH₂ sur le noyau, par la substitution des fonctions aminées par des radicaux aliphatiques, et par un — CH₃ en alpha sur la chaîne). Cependant l'allongement de la chaîne hydrocarbonée (N-phényltriméthylènediamine), qui est défavorable au point de vue physiologique dans la série de la phényléthylamine comme dans celles de la choline, de l'atropine, etc., accroît au contraire l'activité sympathomimétique.

La substitution complète des deux atomes d'azote de la N-phényléthylènediamine en modifie entièrement le caractère physiologique et fait apparaître des effets sympatholytiques, particulièrement nets dans la N-phényl N-isopropyl N'N'-diéthyléthylènediamine. Des phénomènes semblables ont été observés dans les séries de la phényléthylamine, de la phénoxyéthylamine, du phénylamino-éthylsulfure, de la phényléthanolhydrazine, etc. Les sympathomimétiques et les sympatholytiques ont des structures chimiques très voisines, ce qui permet de supposer que les substances qui inversent l'action de l'adrénaline agissent en prenant la place de cette hormone dans l'organisme et en bloquant ainsi ses effets sur les filets excitateurs du système sympathique.

Enfin les travaux de D. Bovet et de A.-M. Staub ont montré la propriété que possèdent certaines diamines bitertiaires appartenant à cette série, en particulier la N-phényl N-éthyl N'N'-diéthyléthylènediamine, de protéger l'organisme contre les effets toxiques de l'histamine. Le mérite de B.-N. Halpern a été de montrer l'effet favorable de la substitution de l'azote

aromatique par un radical benzyle, et surtout du remplacement des radicaux éthyloxy fixés sur l'azote aliphatique par des radicaux méthyles. La N-phényl N-benzyl N'-diméthyléthylènediamine est actuellement l'antihistaminique le plus efficace que l'on connaisse. Ces substances présentent un très grand intérêt clinique en raison du grand nombre de maladies qui paraissent provenir d'une libération excessive d'histamine dans les humeurs, et qui jusqu'ici étaient plus ou moins réfractaires à tous les médicaments. Je citerai l'asthme, le rhume des foins, l'urticaire, les chocs de diverses origines, les accidents anaphylactiques, les brûlures graves. L'étude des antihistaminiques en est encore à ses débuts, mais les recherches futures donneront certainement un grand essor à ces nouveaux médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DEROSNE. *Ann. Ch. Phys.*, 1803, (1) **45**, 257. — [2] A. SÉGUIN. *Ann. Ch. Phys.*, 1814, (1) **92**, 225. — [3] SERTUERNER. *Ann. Ch. Phys.*, 1817, (2) **5**, 21. — [4] O. EISLER, O. SCHAUMANN. *D. med. Woch.*, 1939, **65**, 967. — [5] RAYMOND-HAMET. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, **158**, 187; *C. R.*, 1931, **192**, 1291; 1932, **194**, 1982. — [6] M. LOEPER. *Chimiothérapie*. Masson et C^{ie}, édit., 1942, pp. 17-40. — [7] G. MARINHO, A. KREINDLER, A. SCHAIM. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, **154**, 301. — [8] H. LEUCHS. *Ber.*, 1932, **65**, 1230. — [9] K. N. MENON, R. ROBINSON. *J. Chem. Soc.*, 1932, 780. — [10] I. G. FARBENIND. A-G. DRPP 486.079, 490.275, 488.892, 486.771, 488.045, 488.680, 488.890, 518.207, 499.826, 512.406, 514.747, 536.447, 553.072, 571.449 (*Friedl.*, XVI, 2683 à 2702; XVII, 2546 à 2556; XVIII, 2718; XIX, 1167, 1173). — [11] E. FOURNEAU ET COLLABORATEURS. *Ann. Inst. Past.*, 1930, **44**, 503, 719; 1931, **46**, 514; 1933, **50**, 731; **51**, 528. — [12] O. J. MACIDSON ET COLLABORATEURS. *Arch. Pharm.*, 1933, **271**, 359, 569; 1934, **272**, 74; 1935, **273**, 320; *Ber.*, 1936, **69**, 396. — [13] A. W. BALDWIN, R. ROBINSON ET COLLABORATEURS. *J. Chem. Soc.*, 1929, 2952, 2959; 1934, 1264, 1267, 1322, 1520, 1524. — [14] H. WEESE. *Kl. Woch.*, 1933, **12**, 815. — [15] P. PRATESI. *Boll. Sci. Fac. Chim. ind.*, 1940, 159 (*C.* 1940, II, 2501). — [16] P. CUILLERET ET COLLABORATEURS. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 27 janvier 1942, 28 avril 1942; *Lyon Médical*, n° 22, 31 mai 1942. — [17] A. M. STAUB. Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine. *Thèse Doctorat*, Paris, 1939; *Ann. Inst. Past.*, 1939, **63**, 400, 485; A. M. STAUB, D. BOVET. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 547; **125**, 818. — [17 bis] B. N. HALPERN. *Arch. int. Pharmacol.*, 1942 (à paraître). — [18] M. HARTMANN, H. ISLER. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1939, **192**, 141. — [19] F. POHLE, H. SARRE. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, **196**, 408. — [20] G. BENOIT, D. BOVET. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1938, **45**, 97. — [20 bis] D. BOVET, M^{me} DE LESTRANGE, J. P. FOURNEAU. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 1192. — [21] S. GABRIEL. *Ber.*, 1889, **22**, 2223. — [22] E. FOURNEAU, A. FUNKE. *Bull.*, 1928, (4) **43**, 889. — [23] E. FOURNEAU, J. TRÉFOUËL, M^{me} J. TRÉFOUËL, G. BENOIT. *Ann. Inst. Past.*, 1930, **44**, 719. — [24] S. GABRIEL, R. STELZNER. *Ber.*, 1895, **28**, 2929. — [25] I. G. FARBENIND. A-G (E. MÜNCH, O. SCHLICHTING). DRP 561.156 (*Friedl.*, XVIII, 2998). — [26] GOODYEAR TIRE and RUBBER C^o. E. P. 758.060 (*C.* 1934, I, 3405); WINGFOOT CORP. (W. C. CALVERT, H. I. CRAMER). A. P. 2.028.086 (*C.* 1936, II, 712); E. I. DU PONT DE NEMOURS ET C^o (P. L. SALZBERG). A. P. 2.067.291 (*C.* 1937, I, 4689). — [27] J. V. BRAUN. *Ber.*, 1937, **70**, 979. — [28] S. GABRIEL. *Ber.*, 1905, **38**, 630. — [29] CHEMISCHE FABRIK AUF ACTIEN FORM. E. SCHIERING (H. SCHOTTE, H. PRIEWEL). DRP 446.547 (*Friedl.*, XV, 1708). — [30] I. G. FARBENIND. A-G (O. EISLER, G. EHRHART). DRP 550.762 (*Friedl.*, XI, 1422). — [31] I. G. FARBENIND. A-G. E. P. 433.625 (*C.* 1936, I, 1109). — [32] H. E. NEWMAN. *Ber.*, 1891, **24**, 2191. — [33] R. DIEFENBACH. *Ber.*, 1894, **27**, 928. — [34] A. GOLDENRING. *Ber.*, 1890, **23**, 1168. — [35] L. BALBIANO. *Gazz. chim. ital.*, 1888, **18**, 354; 1889, **19**, 688. — [36] I. G. FARBENIND. A-G (W. DUISBERG, W. HENTRICH, L. ZEH, J. HUISMANN). DRP 431.167 (*Friedl.*, XV, 306). — [37] H. R. ING, R. H. F. MANSKE. *J. Chem. Soc.*, 1926, 2348. — [38] CH. MOUREU. *Bull.*, 1896, (3) **15**, 646. — [39] D. CARDWELL, R. ROBINSON. *J. Chem. Soc.*, 1915, **107**, 256. — [40] R. G. FARGHER. *J. Chem. Soc.*, 1920, **117**, 869. — [41] K. JEDLIČKA. *J. pr. Chem.*, 1893, (2) **48**, 193. — [41 bis] W. BORSCHKE, J. C. TITSINGH. *Ber.*, 1907, **40**, 5008. — [42] J. NEMIROWSKY. *J. pr. Chem.*, 1885, (2) **31**, 173. —

- [42 bis] G. R. CLEMO, W. H. PERKIN Jr. *J. Chem. Soc.*, 1924, **125**, 1804. — [43] E. DEMOLE. *Ann.*, 1874, **173**, 127. — [44] I. G. FARBENIND. A-G., Schwz. P. 195.844 (C. 1938, II, 3987). — [45] J. v. BRAUN, K. HEIDER, E. MÜLLER. *Ber.*, 1917, **50**, 1637. — [46] I. G. FARBENIND. A-G (O. EISLEB, H. JENSCH) DRP 488.680 (*Friedl.*, XVI, 2699). — [47] I. G. FARBENIND. A-G. DRP 514.747 (*Friedl.*, XVII, 2556). — [48] I. G. FARBENIND. A-G (W. SCHULEMANN, W. KROPP). DRP 499.826 (*Friedl.*, XVII, 2548). — [49] I. G. FARBENIND. A-G. Ind. P. 25.810, Schwz. PP. 209.465, 212.591, 212.592, 212.594, 212.595, 212.596 (C. 1939, II, 2446; 1941, II, 1767). — [50] W. P. UTERNOHLEN Jr., C. S. HAMILTON. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 156. — [51] W. O. KERMACK, A. P. WEATHERHEAD. *J. Chem. Soc.*, 1940, 1164. — [52] W. O. KERMACK, W. TEBRICH. *J. Chem. Soc.*, 1940, 314. — [53] I. G. FARBENIND. A-G. E. P. 292.615 (C. 1930, I, 1697). — [54] E. GRYSKIEWICZ-TROCHIMOWSKI, S. OTÓLSKI. *Arch. Chemji Farmacji*, 1937, **3**, 215 (C. 1938, II, 306). — [55] I. G. FARBENIND. A-G (W. SCHULEMANN, F. SCHÖNHÜFER, A. WINGLER). DRP 518.207 (*Friedl.*, XVII, 2546). — [56] C. MANNICH, E. MARGOTTE. *Ber.*, 1935, **68**, 273. — [57] WINTHROP CHEM. CO (W. SCHULEMANN, F. SCHÖNHÜFER, A. WINGLER). A. P. 1.752.617 (C. 1930, I, 3830). — [58] I. G. FARBENIND. A-G. Schwz. P. 134.094 (C. 1930, I, 1369). — [58 bis] I. G. FARBENIND. A-G (W. SCHULEMANN, F. MIETZSCH, A. WINGLER). DRP 488.945 (*Friedl.*, XVI, 2696). — [59] W. McMEEKING, T. S. STEVENS. *J. chem. Soc.*, 1933, 347. — [59 bis] O. SEITZ. *Ber.*, 1891, **24**, 2624. — [60] J. P. FOURNEAU. *Bull.*, 1940, (5) **7**, 603. — [60 bis] S. GABRIEL, H. OHLE. *Ber.*, 1917, **50**, 804. — [61] J. OSER. *Ann.*, 1861, *Supp.* I, 253; *Bull.*, séance du 10 août 1860, 233. — [62] W. MARKOWNIKOW. *Z. f. Chem.*, 1870, 423; *Ann.*, 1870, **153**, 251. — [63] G. DARZENS, C. R., 1911, **152**, 1314. — [64] H. BUCHERER. DRP 157.910 (*Friedl.*, VII, 779). — [65] H. REHLEN, G. v. HESSLING, V. HÜHN, E. WEINBRENNER. *Ann.* 1932, **493**, 20. — [66] W. GULEWITSCH, T. WASMUS. *Ber.*, 1906, **39**, 1181. — [67] R. MAJIMA, T. HOSHINO. *Ber.*, 1925, **58**, 2042. — [68] R. GRAF, A. THEYERL. *J. pr. Chem.*, 1934, (2) **140**, 39. — [69] R. PAUL, G. HILLY. *Bull.*, 1936, (5) **3**, 2330. — [70] R. PAUL. *Bull.*, 1940, (5) **7**, 298. — [71] L. HENRY. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1895, (3) **29**, 834; C. R., 1895, **120**, 1265. — [72] P. STAUB. *Helv. ch. Acta*, 1922, **5**, 889. — [73] B. M. VANDERBILT, H. B. HASS. *Ind. Eng. Chem.*, 1940, **32**, 34. — [74] A. KLAGES. *Ber.*, 1902, **35**, 2649. — [75] L. HENRY. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1896, (3) **32**, 17; 1897, (3) **33**, 115; **34**, 558; 1899, (4) **1**, 162; J. PAUMELS. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1897, (3) **34**, 645; *Rev. Trav. Ch. Pays-Bas*, 1898, **17**, 38; A. SHAW. *Rec. Trav. Ch. Pays-Bas*, 1898, **17**, 57. — [76] C. MANNICH, O. WALTHER. *Arch. Pharm.*, 1927, **265**, 4. — [77] F. BELL, J. KENYON. *J. Chem. Soc.*, 1926, 554. — [78] H. CERF DE MAUNY. Sur une méthode de préparation de polyamines. *Thèse Doctorat*, Paris, 1933. — [79] H. CERF DE MAUNY. *Bull.*, 1937, (5) **4**, 1451, 1460. — [80] P. HIRSCH. *Ber.*, 1890, **23**, 964. — [81] S. GABRIEL, J. WEINER. *Ber.*, 1888, **21**, 2669. — [82] S. GABRIEL, C. v. HIRSCH. *Ber.*, 1896, **29**, 2747. — [83] S. GABRIEL, T. HEYMANN. *Ber.*, 1890, **23**, 2493. — [84] J. H. RANSOM. *Ber.*, 1900, **33**, 199. — [85] A. W. TITHERLEY ET COLLABORATEURS. *J. Chem. Soc.*, 1905, **87**, 1207; 1906, **89**, 1318; 1907, **91**, 1419; 1909, **95**, 908; 1910, **97**, 200. — [86] W. BÜTTCHER. *Ber.*, 1883, **16**, 629. — [87] K. AUWERS. *Ann.*, 1904, **332**, 159. — [88] K. AUWERS. *Ber.*, 1904, **37**, 2249; 1907, **40**, 3506. — [89] W. BRUCKNER. *Ann.*, 1935, **518**, 226. — [90] S. KANAO. *J. Pharm. Soc. of Jap.*, 1927, **540**, 17 (C. 1927, I, 2538). — [91] A. EINHORN, B. PFYL. *Ann.*, 1900, **311**, 34. — [92] P. A. LEVENE, A. WALT. *J. Biol. Chem.*, 1927, **71**, 461. — [93] K. A. KRASSUSKI, G. T. PILJUGIN. *Ukr. ch. j.*, 1930, **5**, p. scient., 135 (C. 1931, I, 1898). — [94] O. J. MAGIDSON, M. D. BOBYSCHEW. *Chem. J. Ser. A, J. Allg. Ch.*, 1938, **8** (70), 899 (C. 1939, I, 4952). — [95] H. B. HASS, E. B. HODGE, B. M. VANDERBILT. *Ind. Eng. Chem.*, 1936, **28**, 339. — [96] J. C. EARL, F. C. ELLSWORTH, E. C. S. JONES, J. KENNER. *J. Chem. Soc.*, 1928, 2702. — [97] P. DUDEN, K. BOCK, H. J. REID. *Ber.*, 1905, **38**, 2036. — [98] L. HENRY. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1896, (3) **32**, 33; *Ber.*, 1905, **38**, 2027. — [99] V. MEYER. *Ann.*, 1874, **171**, 19. — [100] H. KOLBE. *J. pr. Chem.*, 1872, (2) **5**, 427. — [101] V. AUGER. *Bull.*, 1900, (3) **23**, 333. — [102] P. C. RAY, P. NEOGI. *J. Chem. Soc.*, 1906, **89**, 1900.

— [103] H. KRAUSE. DRP 294.755 (*Fiedl.*, XIII, 40). — [104] L. HENRY. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1897, (3) **33**, 115. — [105] L. HENRY. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1897, (3) **34**, 565. — [106] S. GABRIEL. *Ber.*, 1916, **49**, 2120. — [107] H. GAULT. *C. R.*, 1907, **145**, 126; *Bull.*, 1908, (4) **3**, 366. — [108] P. KARRER, W. KARRER, H. THOMANN, E. HORLACHER, W. MÄDER. *Helv. ch. Acta*, 1921, **4**, 76; P. KARRER. DRP 347.377 (*Fiedl.*, XIV, 1417). — [109] CHEM. FABR. VORM. SANDOZ. SCHWZ. P. 200.996 (*C.* 1939, II, 1381); F. P. 844.225; DRP 687.555; SCHWZ. PP. 204.702 à 204.710 (*C.* 1940, I, 936, *C. A.* 1940, **34**, 7296). — [110] W. A. JACOBS, L. C. CRAIG. *Science*, 1935, **82**, 16. — [111] L. SMITH, B. PLATON. *Ber.*, 1922, **55**, 3143. — [112] M. SIMPSON. *Ann.*, 1863, **127**, 372. — [113] G. BARGER, H. H. DALE. *J. of Physiol.*, 1910, **41**, 19. — [114] I. G. FARBERIND A.-G., SCHWZ. PP. 129.424 (*C.* 1929, I, 2556); 131.250 (*C.* 1929, II, 69). — [115] S. LOEWE, B. OTTOW, M. ILISSON. *Z. f. d. ges. exp. Med.*, 1927, **56**, 271. — [116] G. ORZECZOWSKI, W. GRONEMEYER, G. MALORY. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, **196**, 237. — [117] D. BOVET, A. SIMON. *Ann. Physiol.*, 1936, **12**, 705; D. BOVET, A. SIMON, J. DRUEY. *Arch. intern. Pharmacod.*, 1937, **56**, 33. — [118] G. BENOIT, D. BOVET. *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 356; G. BENOIT. Préparation et propriétés physiologiques de quelques hydroxy-alcoyl-hydrazines. *Thèse Doctorat*, Paris, 1942. — [119] D. W. FASSETT, A. M. HJORT. *J. pharm. exp. Ther.*, 1938, **63**, 253.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	I
Chapitre premier. — PRÉPARATION DES N-ARYL ÉTHYLÈNEDIAMINES ET DES N-ARYL TRIMÉTHYLÈNEDIAMINES	9
I. — Diamines primaires-secondaires et primaires-tertiaires.....	9
Généralités	9
Technique	11
Description des produits.....	15
A. — N-aryl-éthylènediamines	15
1° dérivés non substitués dans le noyau.....	15
2° dérivés méthoxylés	17
3° dérivés phénoliques	21
4° dérivés nitrés et aminés.....	23
B. — N-aryl-triméthylènediamines	26
II. — Diamines bi-secondaires	27
III. — Diamines tertiaires-secondaires et bi-tertiaires.....	29
Chapitre II. — PRÉPARATION DES N'-ARYL PROPYLÈNE-DIAMINES.....	33
I. — Diamines primaires-secondaires	34
Préparation du phénylamino-2 amino-1 propane.....	34
1° Méthode de Gabriel	34
2° Réduction de l'anilino-2 propio-nitrile.....	36
3° Préparation et réduction de l'anilino-2 nitropropane.....	39
4° Préparation et hydrolyse de l'anilino-2 benzamidopropane.	42
Dédoublément du phénylamino-2 amino-1 propane en ses isomères optiques	47
Préparation des dérivés méthoxylés et hydroxylés du phénylamino-2 amino-1 propane	48
Essai de synthèse de l'amino-isopropylamino-8 méthoxy-6 quinoléine	50
II. — Diamines bi-secondaires	52
III. — Diamines tertiaires-secondaires	54
Chapitre III. — PRÉPARATION DES N-ARYL PROPYLÈNE-DIAMINES.....	57
I. — Diamines primaires-secondaires	57
Préparation du phénylamino-1 amino-2 propane.....	58
1° Préparation et réduction de l'anilino-2 nitropropane-1-2.....	58
2° Préparation et hydrolyse de l'anilino-benzamidopropane-1-2.	63
Dédoublément du phénylamino-1 amino-2 propane en ses isomères optiques	66
II. — Diamines bi-secondaires et tertiaires-secondaires.....	68
1° Réactions de l'aniline avec le dibromopropane-1-2 et avec l'iodo- chloropropane-1-2	69
2° Préparation et essais de chloruration de l'anilino-propanol-1-2 et de l'acétanilido-propanol-1-2. Préparation du benzanilido-chloro- propane-1-2 et réactions de ce composé avec les amines.....	70
Chapitre IV. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.....	76
I. — Propriétés sympathomimétiques	77
II. — Propriétés sympatholytiques	84
III. — Propriétés antihistaminiques	85
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	92

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Les modalités du choc histaminique.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 16 décembre 1942.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

PAUL MONTEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

IMPRIMÉ PAR
BARNÉOUD FRÈRES ET C^{ie}
A LAVAL (FRANCE)

